

**Untersuchungen zur Frage der Veränderungen der
Viskosität des Blutes unter der Wirkung von
Risikofaktoren obliterierender Arteriopathien und
von Medikamenten zur Behandlung derselben**

Michael Schmitt

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555616_0070

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
München

Direktor: Prof. Dr. med. N. Zöllner

Untersuchungen zur Frage der Veränderungen
der Viskosität des Blutes unter der Wirkung
von Risikofaktoren obliterierender Arterio-
pathien und von Medikamenten zur Behandlung
derselben.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig - Maximilians - Universität zu München



vorgelegt von
Michael Schmitt
München

München 1977

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München.

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. H. Hess
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. N. Zöllner
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.7.1977



Meinem Vater

Dr. med. Fritz Schmitt

in Dankbarkeit

Inhaltsübersicht

Seite

Theoretische Grundlagen

Möglichkeiten der Behandlung obliterierender Arteriopathien	1
Das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz	3
Die Viskosität	4
Homogene und inhomogene Flüssigkeiten	5
Die Fließeigenschaften des Blutes und ihre Beeinflussung	7
Der Hämatokrit	7
Plasmafaktoren	7
Adhäsion und Aggregation der Blutzellen	8
Schergeschwindigkeit	8
Verformbarkeit der Erythrozyten	8
Überblick über Untersuchungen der Blut- viskosität in der Literatur	10
Physikalische und chemische Einflüsse	10
Medikamentöse Einflüsse	12

Experimenteller Teil 15

Methodik	15
Viskositätsmessung	15
Hämatokritbestimmung	18
Plättchenagglutinationstest	18
Durchführung der Versuche	20
Untersuchung zur Gerinnungshemmung des Blutes	23
Untersuchungen mit Clofibrat und Acetylsalicylsäure	25
Ergebnisse	26
Diskussion	32
Untersuchungen mit Bay b 7979	33
Ergebnisse	34
Diskussion	34

Untersuchungen bei Rauchern und Pseudorauchern	37
Ergebnisse	37
Diskussion	42
Zusammenfassung	43
Literaturverzeichnis	45

Möglichkeiten der Behandlung obliterierender Arteriopathien.

In deutlicher Abhängigkeit zum Lebensstandard und in kleinerem Maße wohl auch als Folge der erhöhten Lebenserwartung sind beim Menschen in den letzten Jahrzehnten Erkrankungen des Gefäßsystems in ihrer Häufigkeit deutlich angestiegen. Machen sie sich nun als Claudicatio intermittens, als Angina pectoris oder als apoplektischer Insult bemerkbar, die Ursache liegt meist in der arterioskleriotischen Verengung oder dem Verschuß der versorgenden Gefäße.

Die Therapie der Arteriopathien muß zwei Ziele verfolgen: Sie muß der Entstehung und der Progredienz der Durchblutungsstörungen entgegenwirken und bereits bestehende Symptome der Minderdurchblutung beseitigen oder zumindest verringern.

Die chirurgische Therapie zielt auf eine Entfernung des Strombahnhindernisses der stenosierten Arterie ab. Da das aber nur in einem Teil der Fälle möglich ist, muß der Großteil der Patienten mit obliterierender Arteriopathie konservativ behandelt werden. Dabei bieten sich prinzipiell folgende Möglichkeiten an:

- Erhöhung der Sauerstoffausschöpfung
- Verbesserung des Blutdruckgradienten an der Stenose
- Förderung von Kollateralkreisläufen
- Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes.

Die Sauerstoffausschöpfung kann medikamentös nicht weiter verbessert werden. Der Organismus erhöht sie, sobald es dem Gewebe an Sauerstoff mangelt.

Der Druckgradient an der Stenose würde durch eine Erhöhung des Blutdrucks vor oder eine Senkung des Blutdrucks hinter der Stenose verbessert. Obliterierende Angiopathien gehen häufig mit einem Hochdruck einher. Eine blutdrucksteigernde Therapie kann also nur selten angewandt werden. Im poststenotischen Gefäßbereich würde eine Therapie mit Vasodilantien den Blutdruck hinter

der Stenose senken und damit den Druckgradienten an der Stenose verbessern. Nun vermindern aber die poststenotischen Arterienabschnitte ihren Gefäßwandtonus schon spontan, um eine Ruhedurchblutung des Gewebes zu sichern. Je schlechter eine Arterienstenose kompensiert ist, umso mehr ist der poststenotische Gefäßtonus vermindert. Eine Blutdrucksenkung durch Vasodilantien ist an diesem Gefäßabschnitt also gerade bei schweren Gefäßveränderungen nicht möglich.

Die Anwendung von Vasodilantien ist außerdem dadurch begrenzt, daß sie zu einer allgemeinen Blutdrucksenkung führen. Zudem erweitern sich die gesunden Arterien in der Nachbarschaft der sklerotischen Arterie unter der Gabe von Vasodilantien; das für das minderdurchblutete Gebiet bestimmte Blut folgt dem geringeren Widerstand und fließt durch die erweiterten Arterien der angrenzenden Gewebsgebiete ab. Dieser sogenannte Steal-Effekt und die allgemeine Blutdrucksenkung reduzieren zusätzlich das ohnehin defizitäre Blutzeitvolumen im verengten Gefäß.

Die dritte Möglichkeit der konservativen Therapie besteht in der Förderung eines Kollateralkreislaufes. Systematisches Training der minderdurchbluteten Muskulatur führt über den Mangel des Gewebes an Sauerstoff und Stoffwechselprodukten zur Neubildung von Arteriolen und Kapillaren und zur Ausbildung von Kollateralkreisläufen.

Schließlich bietet sich die Möglichkeit, durch eine Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes selbst das Blutvolumen zu erhöhen, welches durch die Stenose in der Arterie fließen muß. Die Viskositätssenkung ist nach Ehrly (10) gerade im poststenotischen Gefäßgebiet besonders effizient, da dort durch die Verlangsamung des Blutstromes die Viskositätswerte in der Endstrombahn besonders hoch ansteigen. In den benachbarten normal durchbluteten Gefäßen sei die Wirkung der Viskositätssenkung im Sinne einer Vermehrung der Durchblutung hingegen schwächer. Hierdurch kommt kein Steal-Effekt zu Ungunsten der mangelndurchbluteten Areale zustande.

Das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz

Die physikalische Formel, die das Volumen einer Flüssigkeit definiert, welche in laminarer Strömung durch enge Röhren in einer bestimmten Zeit fließt, ist das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz*:

$$\frac{V}{t} = \frac{dp}{8} \cdot \frac{r^4}{l} \cdot \frac{\pi}{\eta}$$

Es besagt, daß die Flüssigkeitsmenge (V), die ein Rohr in einer bestimmten Zeit (t) durchströmt, direkt abhängig ist von der 4. Potenz des Radius des Rohres (r), durch das sie fließt, vom Druckgefälle (dp), das auf die Flüssigkeit wirkt und umgekehrt proportional ist zur Länge des Rohres (l) und der Viskosität der Flüssigkeit (η).

Das Gesetz gilt für laminare Strömungen homogener Flüssigkeiten in starren Röhren. Es ist somit auf das Gefäßsystem des Organismus nur bedingt anwendbar. Aber es zeigt doch die Angriffspunkte, über die das Blutzeitvolumen verbessert werden kann.

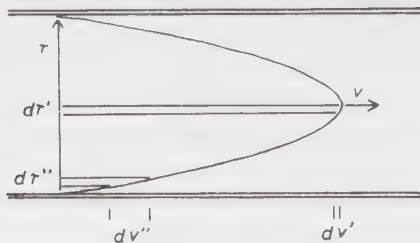
Wie schon aufgeführt, ist eine Erhöhung des Blutzeitvolumens durch eine Vergrößerung des Druckgradienten (dp) selten möglich. Häufig liegt bei arteriellen Durchblutungsstörungen gleichzeitig ein Hochdruck vor. Vasodilantien führen zu einer allgemeinen Blutdrucksenkung und zum Steal-Effekt und nicht zu dem Erfolg, den man sich lange Zeit von der Tatsache versprach, daß eine Radiusvergrößerung im Hagen-Poiseuille'schen Gesetz in der 4. Potenz eingeht. Ebenso scheidet für die konservative Therapie eine Verkürzung des versorgenden Blutgefäßes aus.

Als letzter Faktor des Hagen-Poiseuille'schen Gesetzes bietet sich die Viskosität (η) an. Eine Verringerung der Viskosität einer Flüssigkeit würde das Stromzeitvolumen ($\frac{V}{t}$) vergrößern.

*) Jean Léonard Marie Poiseuille, Paris 1799-1869,
Gotthelf Hagen, Königsberg 1797-1884.

Die Viskosität

Flüssigkeiten und Gase können im Gegensatz zu Festkörpern die Form des sie beinhaltenden Gefäßes annehmen, da ihre Moleküle gegeneinander frei beweglich sind. In einer Flüssigkeit, die ein Rohr laminar durchströmt, bewegen sich aber nicht alle Moleküle mit der gleichen Geschwindigkeit. Im Axialstrom sind die Moleküle am schnellsten, während ihre Geschwindigkeit abnimmt, je näher sie entlang der Wandung des Rohres fließen, das sie durchströmen (Abb. 1).



r = Radius $dr' = dr''$
 v = Geschwindigkeit $dv' < dv''$

Abb. 1: Parabelförmige Geschwindigkeitsverteilung über den Rohrdurchmesser von Molekülen einer laminar fließenden Flüssigkeit (nach Wetterer (32)).

Die Gleichung für die Geschwindigkeitsverteilung in Beziehung zum Radius lautet:

$$v = \frac{dp}{4\eta l} (r_i^2 - r^2)$$

v = Geschwindigkeit, r_i = Innenradius des Rohres, r = Abstand der Flüssigkeitsschicht von der Rohrachse.

Die Gleichung bestätigt, daß die Geschwindigkeit in der Rohr-achse am größten ist, da $r^2 = 0$ wird und direkt an der Rohrwand am kleinsten sein muß, da $r^2 = r_i^2$ ist, somit $v = 0$ gilt.

Ihre physikalische Ursache hat diese Verlangsamung zur Peripherie hin in der Tatsache, daß der Verschiebung zweier benachbarter Flüssigkeitsschichten gegeneinander ein Widerstand entgegen-gesetzt ist. Dieser Widerstand wird als Viskosität oder innere Reibung bezeichnet.

Die Kraft, die nötig ist, die Viskosität einer Flüssigkeit zu überwinden, ist die Schubspannung oder Scherkraft. Sie wurde von Newton in folgender Gleichung definiert: $\tau = \eta F \frac{dv}{dn}$.

Dabei bedeutet τ die Schubspannung, η die Viskosität der Flüssigkeit, F die Fläche der gegenseitigen Berührung der Flüssigkeitsschichten, dv die Geschwindigkeitsdifferenz zweier benachbarter Flüssigkeitsschichten, dn ist der Abstand dieser Flüssigkeitsschichten senkrecht zur Bewegungsrichtung.

Der Quotient dv/dn läßt sich auch als Schergeschwindigkeit γ bezeichnen. Setzt man γ in die Gleichung Newtons ein und löst sie nach η auf, so ist die Viskosität als Verhältnis von Scherkraft (τ) zu Schergeschwindigkeit (γ) definiert, bei konstanter Fläche (F).

$$\eta = \frac{\tau}{\gamma \cdot F}$$

Die Viskosität wird in Poise ausgedrückt.

$$1 \text{ Poise (P)} = 1 \text{ g/cm} \cdot \text{sec}$$

Homogene und inhomogene Flüssigkeiten

Für homogene Flüssigkeiten wie Wasser oder dünne Öle ist der Quotient τ/γ bei gleichbleibender Temperatur konstant. Mit einer Änderung der Schergeschwindigkeit ändert sich die Scherkraft proportional, die Viskosität bleibt gleich. Flüssigkeiten

mit dieser Eigenschaft bezeichnet man als Newton'sche Flüssigkeiten (Abb. 2).

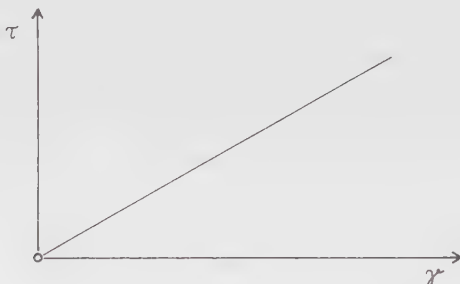


Abb. 2: Verhalten von Scherkraft τ zu Schergeschwindigkeit $\dot{\gamma}$ bei homogenen Flüssigkeiten.

Nicht-Newton'sche Flüssigkeiten sind inhomogene Flüssigkeiten, die suspendierte korpuskuläre Bestandteile oder Makromoleküle enthalten. Bei ihnen ändert sich die Scherkraft nicht proportional zur Schergeschwindigkeit, die Viskosität ist somit keine Materialkonstante. Die Kraft, die zur Bewegung nicht-Newton'scher Flüssigkeiten aufgewendet werden muß, hängt von der räumlichen Ausrichtung und der Kohäsionsneigung der in ihr befindlichen Teilchen ab, diese ändern sich aber bei verschiedenen Schergeschwindigkeiten (Abb. 3).



Abb. 3: Verhalten von Scherkraft τ zu Schergeschwindigkeit $\dot{\gamma}$ bei inhomogenen Flüssigkeiten.

Homogenen und inhomogenen Flüssigkeiten ist gemeinsam, daß ihre Viskosität von der Temperatur abhängig ist. Je wärmer eine Flüssigkeit wird, desto geringer wird ihre Viskosität und umgekehrt.

Die Fließeigenschaften des Blutes und ihre Beeinflussung

Das Blut gehört mit seinen hohen Anteilen an Zellen und Makromolekülen zu den nicht-Newton'schen Flüssigkeiten. Seine Viskosität ist keine Konstante. Sie wechselt nicht nur durch unterschiedliche Zusammensetzung des Blutes von Individuum zu Individuum, sondern ist auch unter den wechselnden Einflüssen innerhalb des Kreislaufes einer Person eine stets sich verändernde Größe.

Hämatokrit:

Der Hämatokrit ist einer der Faktoren, der die Viskosität des Blutes wesentlich bestimmt. In Abhängigkeit vom Prozentsatz der Blutzellen am Blutvolumen ändert sich die Viskosität. In der peripheren Endstrombahn kommt es zu einer Verschiebung der Relation Plasma zu Blutzellen im Sinne einer relativen Abnahme des Hämatokrit. Diese Verschiebung ist bei allgemein hohem Hämatokrit in ihrem Ausmaß geringer als bei einem normalen oder erniedrigten Hämatokrit. Deshalb ist ein hoher Hämatokrit besonders ungünstig für die Blutströmung in den kleinen Gefäßen.

Plasmafaktoren:

Da der Plasmasaum entlang der Gefäßwand außer in den Kapillaren überall annähernd gleiche Dicke aufweist, ist er in kleinen Gefäßen mit einem Durchmesser von 0,2 bis 0,04 mm gegenüber dem zellreichen zentralen Blutstrom relativ stärker als in den großen Gefäßen (Fahraeus-Lindquist-Effekt (11)). In den Gefäßen, deren Durchmesser kleiner als 0,2 mm ist, spielt die Fließeigenschaft des Blutplasmas daher eine besondere Rolle.

Die Plasmaviskosität wird durch die Eiweiße Thrombin, Plasmin und Fibrinogen einerseits und durch deren Inhibitoren Antithrombin

und Antiplasmin auf der anderen Seite geregelt, zusammen mit fibrinolytischen Aktivitäten der Gefäßwand, die einer möglichen latenten Gerinnung entgegenwirken (24).

Adhäsion und Aggregation der Blutzellen:

Die Plasmaeiweiße beeinflussen ihrerseits die Aggregabilität der Erythrozyten. So beobachtete Wells (30) bei erhöhtem Fibrinogenspiegel eine gesteigerte Blutviskosität. Das enge Ineinandergreifen der die Blutviskosität beeinflussenden Faktoren zeigt die Tatsache, daß der Hämatokrit ebenfalls die Aggregabilität der Erythrozyten beeinflusst. Im zentralen Blutstrom mit hohem Hämatokrit ist die Aggregabilität der Erythrozyten unter Umständen bis zur "Geldrollenbildung" gesteigert.

Auch die Blutplättchen werden in ihrer Aggregabilität und Bereitschaft, an der Gefäßwand zu haften und miteinander zu aggregieren, von den Plasmaeiweißkörpern beeinflusst (34). So können nach Hess (17) Thrombozytenaggregate in der Endstrombahn zu Behinderungen der Zirkulation führen.

Schergeschwindigkeit:

Wie der Hämatokrit verändert die Schergeschwindigkeit über die Agglutination der Erythrozyten die Blutviskosität. Im zentralen Blutstrom oder bei Stase sind die Geschwindigkeitsunterschiede zweier aneinander vorbeigleitender Flüssigkeitsschichten gering, die Schergeschwindigkeit ist niedrig (vgl. Abb. 1). Die Erythrozyten lagern sich vermehrt aneinander, die Viskosität steigt. Gelingt es z.B. im Schock, die Stase des Blutes in den peripheren Kreislaufabschnitten zu überwinden, erhöht sich die Schergeschwindigkeit wieder und löst die Erythrozyten aus ihrer Verklumpung. Die Viskosität des Blutes sinkt.

Verformbarkeit der Erythrozyten:

Es ist eine erstaunliche Tatsache, daß Blut selbst mit einem Hämatokrit weit über 50 % noch in der Lage ist zu fließen und sich nicht wie ein fester Körper verhält. Die Lösung liegt in der außerordentlich guten Verformbarkeit der roten Blutkörperchen, die dadurch möglich wird, daß die Flüssigkeitsmenge eines

Erythrozyten geringer ist als jenes Flüssigkeitsvolumen, welches die Zellwand eines Erythrozyten von ihrer Größe her beinhalten könnte.

Bei den starken Verformungen, welche die Erythrozyten beim Passieren von Gefäßen erleiden, deren Lumen kleiner ist als der Durchmesser eines roten Blutkörperchens, muß für die Blutviskosität auch das Fließverhalten des Erythrozytenplasmas Bedeutung erlangen. So weisen auch mehrere Autoren darauf hin, daß eine Sol-Gel-Transformation im Erythrozytenplasma die Blutviskosität beeinflusse (7, 17, 27). Dintenfass (6) spricht von einer "Inneren Viskosität" der Erythrozyten. Nach Hess (18, 19) sind gerade in den kleinsten Gefäßen, in denen der Austausch von Stoffwechselprodukten stattfindet, Veränderungen der Viskosität bedeutsam.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die folgenden Faktoren, die untereinander wieder in starker Abhängigkeit stehen, die Viskosität des Blutes verändern:

- Schergeschwindigkeit
- Hämatokrit
- Plasmaeiweißkörper
- Aggregationsneigung und Verformbarkeit der Erythrozyten
- Fließeigenschaften des Erythrozytenplasmas
- Agglutinations- und Adhäsionsbereitschaft der Thrombozyten.

Umfangreiche Untersuchungen auf dem Gebiet der Rheologie haben diese Einblicke in das Fließverhalten des Blutes ermöglicht. Im Folgenden seien die wichtigsten Untersuchungsergebnisse kurz aufgeführt.

Überblick über die Untersuchungen der Blutviskosität

a. Physikalische und chemische Einflüsse:

Die Grundlagen zu den späteren Untersuchungen der Blutviskosität legten Poiseuille und Hagen. Poiseuille beobachtete das Verhalten von Flüssigkeiten in Glasröhren von 0,015 bis 0,65 mm Durchmesser, Abmessungen, die jenen kleiner Arterien und Kapillaren entsprechen. Hagen stellte ähnliche Untersuchungen an Röhren mit einem Radius von 1,27 bis 2,95 mm an. Die Arbeiten von beiden fanden ihren Niederschlag in dem schon besprochenen Hagen-Poiseuille'schen Gesetz, welches das Flüssigkeitsvolumen definiert, das in laminarer Strömung in einer bestimmten Zeit durch enge starre Röhren fließt.

1906 begannen Pre'Denning und Watson mit den Untersuchungen am menschlichen Blut. Sie benutzten antikoaguliertes Blut, dessen Strömungsverhalten sie in einem Kapillarviskosimeter beobachteten. Sie definierten die Blutviskosität bei verschiedenem Hämatokrit und wechselnden Temperaturen. Den Einfluß der Temperatur auf die Beweglichkeit speziell des Wassers hatte bereits Gerstner 1796 entdeckt.

Die physikalische Grundlage für die Untersuchungen der Blutviskosität stellt das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz dar. 1931 mußten allerdings Fahraeus und Lindquist feststellen, daß es für Blut in Röhren mit einem Lumen unter 0,3 mm nicht mehr uneingeschränkt zutrifft. Unterhalb dieses Durchmessers nimmt das Vollblut allmählich die Viskosität des Plasmas an, da - wie schon angeführt - die Erythrozyten sich im zentralgelegenen Teil des Blutstroms sammeln und sich rascher als das Plasma bewegen. Das Plasma verliert infolge der inneren Reibung immer mehr an Geschwindigkeit, je näher es sich entlang der Gefäßwand bewegt. Es bildet sich ein "Plasmaschlauch" zwischen Gefäßwand und Erythrozyten und führt so eine relative Verdünnung des Blutes herbei.

Über die reine Plasmaviskosität, die erstmals 1911 von Hess untersucht wurde, schrieben 1971 Harkness und Whittington (15) folgendes: Die Plasmaviskosität liegt bei beiden Geschlechtern und in jedem Alter in einem engen Bereich, in dem jedes Individuum seinen charakteristischen Wert besitzt. Er variiert außer in Krankheit um nicht mehr als 2 %. Auch Zustände wie Schlaf, Essen oder normale Arbeit ändern die Werte nicht zum Pathologischen hin. Die Plasmaviskosität ist erhöht bei Infektionen, Gewebezestörungen und Infarkten durch Erhöhung der Fibrinogenkonzentration, wobei die Viskositätsänderung enge Beziehung zum Verlauf der Erkrankung hat. Sie ist in solchen Zuständen ein genauerer Indikator, als es die Blutkörperchensenkung sein kann und ist zudem nicht vom Geschlecht abhängig. Der Erfolg einer Behandlung von Infektionen könne anhand der Plasmaviskosität besser kontrolliert werden, als durch die BKS, meinen die beiden Autoren.

Ob sich das Plasma wie eine Newton'sche Flüssigkeit verhalte oder nicht, könne noch nicht sicher eingeschätzt werden, schreibt Whitmore (33). Merrill et al. meinen, zwischen 37° und 25°C besitze das Plasma die Eigenschaften einer Newton'schen Flüssigkeit (22). Rand et al. (23) berichten, Plasma sei bei 37°C fast eine Newton'sche Flüssigkeit, unter 27°C besitze es aber starke Eigenschaften einer nicht-Newton'schen Flüssigkeit.

Nygaard, Wilder und Berkson stellten 1935 eine lineare und eine hyperbolische Gleichung für die Vollblutviskosität als Funktion des Hämatokrits auf. Dintenfass, Begg und Hess wiesen in letzter Zeit jedoch darauf hin, daß die Vollblutviskosität neben dem lokalen Hämatokrit von einer Reihe anderer Faktoren abhängt. Es sind - wie im vorangehenden Kapitel schon angeführt - unter anderem Veränderungen der örtlichen Strömungsgeschwindigkeit, der Agglutinations- und Adhäsionsneigung der Blutzellen, Viskositätsänderungen des Plasmas und einer Sol-Gel-Transformation in den Erythrozyten (7, 17, 27).

Eine Bestätigung der Gleichungen von Nygaard, Wilder und Berkson mag andererseits die Beobachtung von Bollinger und Lüthy sein (1). Sie fanden eine annähernd lineare Beziehung zwischen Hämatokrit und Blutviskosität im Hämatokritbereich von 40 bis 60 Vol. %.

Bei 20 Vol.% Hämatokrit verhalte sich Blut wie eine angenähert Newton'sche Flüssigkeit, die Viskosität ist also unabhängig von Scherkraft und Schergeschwindigkeit. Ab 55 Vol.% Hämatokrit steige die Viskosität mit zunehmendem Hämatokrit fast exponentiell an.

Bei Chien (4) ist zu lesen, daß eine Hämatokritsenkung durch Blutverdünnung bei niedrigen Schergraden die Erythrozytenaggregabilität herabsetze und bei hohen Schergraden das Maß der Erythrozytendeformation vermindere. Daraus ergebe sich eine Viskositätssenkung vor allem bei niedrigen Schergraden. Eine Blutverdünnung sei bei niedrigen Fließgeschwindigkeiten günstig, da sie das Plasmavolumen vergrößere und damit die Viskosität senke, was zu einer Verbesserung der Gewebedurchblutung führe. Der Fließwiderstand verbessere sich allerdings nicht immer in dem Maße, wie es die Viskositätssenkung erwarten lasse, da der Verdünnungseffekt von den Fließbedingungen in den Gefäßen und deren Geometrie abhängig sei.

Burton-Opitz hat die Blutviskosität unter verschiedenen Narkose-tiefen und Alkoholkonzentrationen im Blut untersucht. Welsh berücksichtigte den Sauerstoffmangel im Blut bei seinen Versuchen. Er stellte eine Zunahme der Viskosität bei geringer Sauerstoffsättigung fest.

Das Rauchen einer Zigarette erhöht die Blutviskosität signifikant, bei Männern mehr als bei Frauen, berichtet Schneider (28). Bei Männern ist diese Zunahme altersabhängig und jenseits des 60. Lebensjahres stärker als in den Jahren davor. Dabei konnte Schneider keinen Einfluß der Dauer und der Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag auf die Viskositätserhöhung feststellen. Nach dem Rauchen einer Zigarette fanden ferner Grassi und Caltabiano eine verkürzte "Stypventime" (13).

b. Medikamentöse Einflüsse:

Isotone Elektrolytlösungen und Lösungen von Glucose oder Albumin erniedrigen nach Groth et al. die Viskosität des Plasmas (14). Dextranlösungen scheinen zu reinem Plasma gegeben die Viskosität

zu erhöhen, zu Vollblut gegeben sollen sie die Viskosität aber senken infolge des Verdünnungseffektes und einer verminderten Erythrozytenaggregabilität.

Nach Infusion von Rheomacrodex sinkt die Blutviskosität, schreibt Ehrly (8). Durch die Flüssigkeitszufuhr und die Expanderwirkung der Substanz erhöhe sich das Plasmavolumen und verdünne das Blut. Das führe zu einer Abnahme der Viskosität im Gebiet der Kapillaren. In einem anderen Artikel berichtet der Autor über gute Erfolge einer Streptokinasebehandlung beim Herzinfarkt (9). Er führt sie auf eine Senkung der Blutviskosität zurück. Hierfür macht Ehrly die Reduktion der Fibrinogenkonzentration verantwortlich, nicht die Spaltprodukte, die aus dem Fibrinogen unter der Wirkung der Streptokinase entstehen. Der Effekt sei bei niedrigen Schergraden am größten. Die Erythrozytenaggregation werde erheblich verringert. Die Wirkung auf die Viskosität lasse leider schon nach 5 Tagen nach. Der Hauptteil des hier zitierten Artikels gilt aber Arwin, einer gereinigten Fraktion des Giftes der malaiischen Grubenviper. Arwin soll eine nahezu vollständige Reduktion der Erythrozytenaggregation bewirken und die Plasma-viskosität fast auf jene des Serums senken. Der Effekt hält bei Medikation länger als 14 Tage an. Die Erythrozyten werden durch das Gift nicht alteriert.

Hess et al. stellten Versuche mit BL 191 (Trental) an (19). 3 mg/kg Körpergewicht innerhalb 90 Minuten intravenös infundiert habe einen Effekt auf die Viskosität, der einer Infusion von 500 ml niedermolekularem Dextran gleichkäme, wobei die Wirkung allerdings länger anhalte als nach Dextran. Zum selben Ergebnis kamen auch Heidrich und Ott (16).

Durch Zugabe von Bencyclan zu Vollblut erzielten Schmid-Schönbein und Mitarbeiter eine Hemmung der physiologischen Aggregation der Erythrozyten bei niedrigen Schergraden und eine Abnahme der Vollblutviskosität (26). Die Verformbarkeit der roten Blutkörperchen bleibe unbeeinflusst wie auch die Viskosität bei hohen Schergraden.

Die Gabe von Sulfonamiden solle eine Steigerung der Plasmaviskosität über physiologische Werte hinaus hervorrufen, berichten Harkness und Whittington (15).

Experimenteller Teil

1. Methodik

Die Messungen für diese Arbeit erstreckten sich auf die Bestimmung der Viskosität des Vollblutes, des Plasmas, des Hämatokrits und bei einer Versuchsgruppe auf die Ermittlung der Plättchenagglutination.

Viskositätsmessung

Die Apparate für die Viskositätsmessung kann man in drei Gruppen einordnen: Kugelfall-, Kapillar- und Rotationsviskosimeter.

In Kugelfallviskosimetern treten verschiedene Schergrade auf. Daher ist es nicht möglich, einen genauen Viskositätswert zu ermitteln, bevor die Fließeigenschaften der Probeflüssigkeit bekannt sind. Dasselbe gilt für die Kapillarviskosimeter. Die Schergrade variieren hier von 0 im Zentralstrom bis zum Maximum an der Kapillarwand. Dazu können noch Fehler durch Sedimentation der Erythrozyten während der Messung entstehen, was den Hämatokrit verändert, es sei denn, das Probeblut ist in ständigem Fluß (31). (Harkness und Whittington geben in Anhang I des Artikels (15) ein schnell und praktisch arbeitendes Kapillarviskosimeter an).

Unter den Rotationsviskosimetern gibt es viele Varianten. Ihr Vorteil liegt darin, daß Schergrad und Scherkraft genau berechnet werden können. Fehlerquellen sind die Kontaktstellen des Probeblutes mit der Luft, wodurch die rheologischen Eigenschaften der Blutoberfläche verändert werden, und die Ecken und Kanten der Meßkolben, die das gleichmäßige Strömen der Flüssigkeit stören. Die Beschreibung eines Rotationsviskosimeters vom Couette-Typ findet sich bei Chmiel und Störmer (5). Mit diesem Viskosimeter ist es möglich, bei Schergraden von 4,6 bis $0,0734 \text{ sec}^{-1}$ zu messen. Jedoch ist nach Schmid-Schönbein und Heinich (25) die obere Grenze eines Schergradbereiches um $4,5 \text{ sec}^{-1}$ zu niedrig, um Vollblut erfolgreich zu messen, da der Bereich nur das Gebiet erfaßt, in welchem Aggregation und Desaggregation für das Fließverhalten verantwortlich sind.

Für die Messungen zu dieser Arbeit wurde ein Wells-Brookfield-Microviscometer mit einem verbesserten Meßansatz, der "Mooney-Kammer", verwendet.

Das Wells-Brookfield-Microviscometer LVT enthält einen Synchronmotor, der über eine Achse den beweglichen Zylinder des Meßansatzes antreibt. Die Umdrehungsgeschwindigkeit kann über eine mechanische Umsetzung auf 60, 30, 12 und 6 Umdrehungen pro Minute eingestellt werden. Die Kraft, die die Flüssigkeit in der Meßkammer durch ihre innere Reibung dem sich drehenden Zylinder entgegensetzt, überträgt die Achse des Viskosimeters auf eine kalibrierte Spiralfeder. Ihre Federkonstante wird vom Hersteller selbst über Jahre hinweg als äußerst präzise bezeichnet. Eine Verformung der Spiralfeder wird direkt auf einen Zeiger übertragen, der das Ausmaß der Verwindung auf einer linearen Skala mit 100 Teilstrichen angibt. Eine weitere Beschreibung des Brookfield-Viskosimeters findet sich bei Wells et al. (31).

Der Meßansatz, die "Mooney-Kammer", ist eine Kombination aus einem Viskosimeter vom Couette-Typ (zwei koaxiale Zylinder) und zwei "Konus-Platte-Viskosimetern" am oberen und unteren Ende der Meßkammer. Der Ansatz ist aus Plexiglas hergestellt. Er ist über den Teil a in Abbildung 4 am Brookfield-Viskosimeter fixiert, an welchem der ganze Ansatz noch in der Höhe verstellt werden kann. Wie aus der Abbildung hervorgeht, kann man dadurch den Abstand zwischen der Unterfläche der Meßkammer i und der unteren Begrenzung des beweglichen Zylinders c verändern, da der Zylinder c bei der Höhenverstellung von a sich nicht mitbewegt. Entsprechend kann man die obere Begrenzung der Meßkammer variieren, indem man durch Drehen am Haltering g die Abschlußplatte b der Meßkammer hebt oder senkt. Die Meßkammer ist ringsum von einem Hohlraum e umgeben, in dem sich Wasser befindet, welches auf einer Temperatur von 37°C gehalten wird. Durch die Öffnung f strömt das Wasser ständig zu, von h aus wird es dem Heizelement zugeleitet. Die Temperatur der Probeflüssigkeit mißt der Thermistor d, der in die Innenwand des feststehenden Zylinders eingebaut ist. k ist eine Bohrung im beweglichen Zylinder c, in die die Achse des Viskosimeters eingesteckt wird. Die Probeflüssigkeit füllt man durch die Öffnung l in die Meßkammer ein,

wobei man darauf achten muß, daß keine Luftblasen in die Meßkammer gelangen. Ein kurzer Schlauch zwischen 1 und der Spritze, mit der das Probeblut oder -plasma eingefüllt wurde, hat sich uns dabei bewährt. Die Spritze konnte dadurch beim Einfüllen mit der Öffnung nach unten gehalten werden, eventuelle Luftblasen in der Spritze stiegen auf und konnten nicht in die Meßkammer des Viskosimeters gelangen. Durch dieselbe Öffnung 1 wird die Flüssigkeit auch wieder abgesaugt, sodaß sie wie z.B. bei unseren Messungen zur Gewinnung von Plasma wiederverwendet werden kann. Die Winkel zwischen den Kegeln am oberen und unteren Ende des beweglichen Zylinders und den entsprechenden Flächen des unbeweglichen Zylinders des Meßansatzes wurden so gewählt, daß bei jeder Umdrehungsgeschwindigkeit der Schergrad zwischen Konus und Platte gleich dem Schergrad zwischen den beiden senkrechten Zylinderflächen ist.

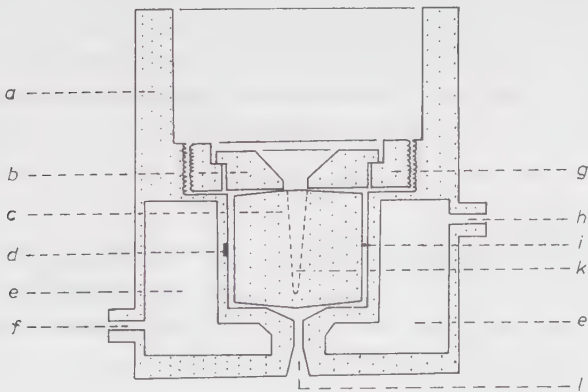


Abb. 4: Aufriß der "Mooney-Kammer"; Beschreibung siehe Text.

Die Empfindlichkeit des ganzen Gerätes könnte gesteigert werden, indem man die Länge der beiden Zylinder der Meßkammer i in der Herstellung vergrößert. Es brauchen dann keine Veränderungen am Brookfield-Viskosimeter vorgenommen werden, wie das vom Her-

steller vorgesehen ist. Allerdings vergrößert sich dadurch die Menge der benötigten Probeflüssigkeit auf etwa 12 ml (25).

An den Ecken und Kanten der Meßkammer entstehen sicher Effekte, die die laminare Strömung der Probeflüssigkeit stören und einen gewissen Fehler bei der Messung verursachen. Dennoch belief sich der Fehler der Anordnung bei 60 Umdrehungen pro Minute lediglich auf $\pm 2,2$ %.

Die "Mooney-Kammer" bietet aber folgende Vorteile:

Sie besteht aus durchsichtigem Material; so kann man beim Einfüllen der Flüssigkeiten genau beobachten, ob sich Luftblasen in der Kammer befinden. Die genaue Temperatur der Probe ist zu jeder Zeit direkt abzulesen. Über den Thermistor kann durch einen Regelkreis das Heizelement gesteuert werden. Diese Möglichkeit bestand bei der von uns benutzten Anordnung noch nicht. Die Menge der zu messenden Flüssigkeit bleibt im Lauf der Versuche immer gleich groß. Die Probeflüssigkeit kann - wie erwähnt - wieder verwendet werden. Die Meßkammer ist nach allen Richtungen hin geschlossen; sie bietet dem Blut oder Plasma keine Möglichkeit des Kontakts mit der Luft. Das würde zu Änderungen der rheologischen Eigenschaften an der Oberfläche der Blut- bzw. Plasmaprobe führen.

Hämatokritbestimmung

Die Bestimmung des Hämatokrits wurde nach der Methode von Strumia durchgeführt. Man füllt eine geringe Menge Blut in ein Kapillarröhrchen aus Glas, das heparinisiert geliefert wird. Durch Zentrifugieren sedimentieren die Blutzellen. Man mißt die Länge der gesamten Blutsäule und die der sedimentierten Blutzellen direkt und berechnet daraus den Anteil der Blutzellen am Gesamtvolumen in Prozent. Die Normalwerte betragen bei der Frau 41 Vol.%, beim Mann $46 \pm 1,5$ Vol.%.

Plättchenagglutinationstest

Diesen Test führten wir nach der Methode von Breddin (2) durch. 10 ml Blut werden beim Abnehmen mit 1 ml 3,8%iger Lösung von Na-Citrat gemischt und 5 Minuten bei 1000 Umdrehungen pro Minute

zentrifugiert. 1,5 ml des so gewonnenen plättchenreichen Plasmas läßt man 10 min bei 20 U/min in einem silikonisierten Glaskölbchen rotieren. Ein Wasserbad hält dabei das Plasma auf 37°C. Hierauf mischt man das Plasma mit 4 ml NaCl-Citrat und gießt es auf einen silikonisierten Objektträger aus. Zur Kontrolle behandelt man 1,5 ml von unrotiertem plättchenreichen Plasma in der gleichen Weise. Die Präparate werden fixiert und gefärbt. Blut und Plasma dürfen während des Vorgangs nie mit Glas direkt in Berührung kommen. Man wertet die Präparate nach dem Grad der Aggregation und der Metamorphose der Blutplättchen aus.

Zur schnelleren Orientierung seien die fünf Stufen der Veränderung hier wiedergegeben:

- Stufe I: Rotierte und unrotierte Plättchen zeigen die gleiche Form - einzeln liegende Plättchen, kaum Aggregate.
- Stufe II: Im Präparat des rotierten Plasmas überwiegend einzelne Plättchen, wenige reversible Aggregate.
- Stufe III: Einzeln liegende Plättchen vermindert. Zahlreiche reversible Aggregate, einige Agglutinate.
- Stufe IV: Agglutinate übertreffen an Zahl die Aggregate.
- Stufe V: Fast alle Plättchen sind agglutiniert.

Bei Breddin und Bauke (3) werden Aggregat und Agglutinat wie folgt beschrieben:

- Aggregat: Reversibles Aneinanderlagern von Thrombozyten ohne Strukturverlust oder Verschmelzung.
- Agglutinat: Irreversibles Verschmelzen der Blutplättchen untereinander mit Verlust der Zellstruktur.

Die Stufen I und II gelten als normale Befunde, ab Stufe III gilt das Testergebnis als erhöht. Ausserdem kann man bei der Auswertung mit dem Mikroskop den Befund noch in Zwischenstufen einteilen.

Die Konzentration der Blutplättchen ist nach Whitmore (33) im

Blut zu gering, als daß sie selbst in zehnfacher Menge, wie sie z.B. bei schweren Verletzungen vorkommt, die Vollblutviskosität in den großen Gefäßen beeinflussen könnte. In dieser Arbeit sollte nur beobachtet werden, ob Viskositätsveränderungen mit solchen des PAT parallel verlaufen, da die Thrombozyten in den kleinen Gefäßen und Kapillaren wie eingangs besprochen schon in der Lage sind, die Viskosität des Blutes zu beeinflussen (18, 19).

2. Durchführung der Versuche

Die vorliegende Arbeit soll zur Klärung beitragen, ob folgende Medikamente in der Lage sind, die Viskosität des Vollblutes oder des Plasmas zu verändern: Clofibrat, die Acetylsalicylsäure und Bay b 7979, ein Kombinationspräparat aus einem Nicotinsäurederivat und Kallikrein, welches sich zur Zeit der Untersuchung im Stadium der Erprobung befand. Diese Pharmaka werden unter anderem bei der Behandlung obliterierender Angiopathien angewendet und wurden unter diesem Gesichtspunkt für die Untersuchungen ausgewählt.

Da eine erhöhte Neigung der Blutplättchen zur Agglutination als Risikofaktor der obliterierenden Angiopathie angesehen wird, haben wir bei den Untersuchungen mit Clofibrat und Acetylsalicylsäure auch jeweils den Plättchenagglutinationstest durchgeführt, um beobachten zu können, ob Veränderungen der Viskosität mit solchen der Plättchenagglutination einhergehen.

Schließlich untersuchten wir, ob das Rauchen als weiterer Risikofaktor der obliterierenden Angiopathie die Vollblut- oder Plasma-viskosität erhöht, wie das verschiedentlich beobachtet wurde.

Zu allen Messungen wurde der Hämatokrit bestimmt, um seinem großen Einfluß auf die Viskosität Rechnung zu tragen.

Allgemeines zur Viskositätsbestimmung:

Wenn nicht anders angegeben, wurden die Viskositätsbestimmungen

wie folgt durchgeführt:

Bei möglichst kurzer und schwacher Stauung eines Armes nahmen wir mit einer Kanüle ($\emptyset$ 1,1 mm) 10 ml Blut aus einer Vene des Vorderarmes ab, indem das Blut frei aus der Kanüle in ein mit EDTA präpariertes Röhrchen lief. Unmittelbar nach leichtem Schwenken des Röhrchens zur Durchmischung des Blutes mit dem Gerinnungshemmer, füllten wir die Meßkammer mit ca. 3,5 ml Blut, bis die Kammer vollständig gefüllt war. Je Probe wurde die Viskosität unter Kontrolle der Temperatur dreimal bei jeder der vier Umdrehungsgeschwindigkeiten - 60, 30, 12 und 6 U/min - gemessen, wobei immer mit der höchsten Schergeschwindigkeit begonnen wurde. Dieselbe Probe wurde darauf 5 Minuten bei 1000 U/min zentrifugiert. Das so gewonnene Plasma wurde im Wasserbad wieder auf die Temperatur von 37°C gebracht und die Plasmaviskosität in gleicher Weise wie das Vollblut bestimmt. Eine Erhöhung der Vollblutviskosität, wie wir sie messen konnten, wenn das Blut eine Stunde gestanden hatte, war durch die regelmäßige Messung nach Blutentnahme ausgeschlossen.

Die Schergrade für den Meßansatz betragen für die vier Umdrehungsgeschwindigkeiten in absteigender Folge:

78	39	15,6	7,8	sec^{-1} . *
----	----	------	-----	-----------------------

Die Formeln für Schergrad und Schergeschwindigkeit, aus welchen sich die angeführten Werte errechnen lassen, sind ausführlich abgeleitet und dargestellt bei Whittmore (33) und Wells et al. (31).

Wie die Abbildung 5 zeigt, treten im Kreislauf niedrigere und sehr viel höhere Schergrade auf, als sie in dieser Arbeit - aber auch in den meisten anderen - angewendet werden. Es wäre daher bei künftigen Untersuchungen durchaus interessant, auch diese Schergrade zur Messung anzuwenden.

Nach Angabe des Herstellers des Brookfield-Viskosimeters sind

*) Die Mitteilung dieser Werte verdanke ich Herrn Dr. med. E. Folger.

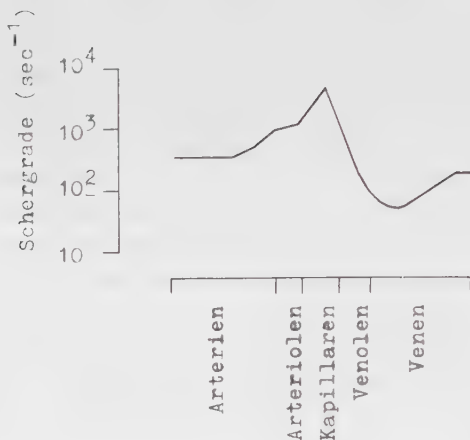


Abb. 5: Diagramm der Schergrade des Blutes im Verlauf des Kreislaufes. (Aus: Chien, S.: The Present State of Blood Rheology. (4)).

die Werte bei allen Schergraden mit einer Genauigkeit von 0,2 centipoise (cp) reproduzierbar. Die Genauigkeit der Messungen nimmt aber in dem Maß ab, je geringer der Ausschlag des Zeigers am Viskosimeter ist, d.h. je weniger die gesamte Anzeigeskala des Gerätes ausgenutzt wird. Der Zeiger erreichte bei den Messungen des Vollblutes, ermittelt mit dem größten Schergrad von 78 sec^{-1} , nur die Marke 15 der gesamten Skala von 100 Teilstrichen, bei Plasma gar nur die Marke 4. Entsprechend klein waren die Meßwerte, wenn mit den niedrigeren Schergraden von 39, 15,6 und $7,8 \text{ sec}^{-1}$ gearbeitet wurde. Bei so niedrigen Schergraden war die Ablesegenauigkeit so gering, daß die Meßergebnisse für die Auswertung nicht verwendet werden konnten. Alle Ergebnisse und Auswertungen beziehen sich daher nur auf die Meßergebnisse, die mit dem Schergrad von 78 sec^{-1} ermittelt worden waren. Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß vor allem Messungen mit höheren Schergraden sehr interessant wären.

Untersuchung zur Gerinnungs- hemmung des Blutes.

Die Viskosität des Vollblutes wurde bei vier Schergraden je Probe jeweils dreimal gemessen. Das beanspruchte eine längere Meßzeit, sodaß das Blut ungerinnbar gemacht werden mußte.

Wir führten Messungen mit Blut durch, dessen Gerinnung durch kleine Mengen Heparin bei anderen Proben durch Natriumcitrat jeweils als Lösung gehemmt worden war. Beide Hemmungsmethoden führten zu deutlichen Verdünnungen des Blutes und schieden damit für unsere Untersuchungen aus. Wurden geringste Mengen Natriumcitrat in Pulverform dem Blut zugesetzt, konnte die Blutgerinnung zwar gehemmt werden, das Blut wurde jedoch hämolytisch. Damit war auch diese Methode für die Untersuchungen ungeeignet, weil sie die Erythrozyten schädigt und auf diesem Wege die Blutviskosität verändern kann.

Die Gerinnungshemmung mit dem di-Kaliumsalz der Äthylendiamintetraessigsäure (EDTA) in Pulverform führte zum Erfolg. EDTA bildet mit den Ca^{++} -Ionen des Blutes einen Komplex, sodaß die Ionen den Gerinnungsvorgang nicht mehr katalysieren können. Im Ausstrichpräparat des so behandelten Blutes lagen die Erythrozyten in Form und Flexibilität vor, wie sie von Blutbildern aus Nativblut bekannt sind. Das Blut wurde durch die Behandlung nicht hämolytisch. Bei 5 Probanden verglichen wir jeweils die Viskositätswerte von Nativblut und EDTA-Blut. Die Werte sind in Abbildung 6 dargestellt. Für die Werte des Nativblutes ist die Standardabweichung (1s-Bereich) angegeben. Die beiden Wertepaare von allen 5 Probanden gehören mit hoher statistischer Wahrscheinlichkeit derselben Wertegruppe an ($p = 0,5$). Das besagt, daß EDTA die Viskosität des Blutes nicht beeinflußt. Zum selben Ergebnis kamen Mayer und Kiss (21). Sie bestätigten, daß auch die Plasmaviskosität durch EDTA nicht verändert wird.



Abb. 6: Vergleichende Darstellung von Nativ-Blut mit Angabe des 1s-Bereiches und von Blut, das mit EDTA versetzt wurde, aus 5 Proben.

Untersuchungen mit Clofibrat und Acetylsalicylsäure.

Clofibrat

Eine Kapsel des von uns verwendeten Präparates enthielt 500 mg Äthyl-2-(-p-chlorphenoxy)-2-methylpropionat (Clofibrat). Das Pharmakon ist in der Lage, den Cholesterin- und Triglyzeridspiegel im Blut zu senken. So ist es außer bei Hyperlipoproteinämie - speziell vom Typ III, IV und V - und erhöhten Plasmalipidwerten auch bei Arteriosklerose und der diabetischen Angiopathie indiziert, bei deren Ätiologie die erhöhten Blutfette eine bedeutende Rolle spielen.

Acetylsalicylsäure

Die Acetylsalicylsäure ist ein gleichermaßen gutes Antiphlogisticum, Antirheumaticum, Antipyreticum und Analgeticum. Daneben hat sie auch die Eigenschaft, die Aggregationsneigung der Thrombozyten zu verringern. Deshalb wird die Acetylsalicylsäure auch bei Thrombosegefahr im arteriellen und venösen Gefäßbereich, beim Status varicosus, bei der Thrombophlebitis und bei arteriosklerotischen Prozessen eingesetzt. Wir gaben Tabletten zu 500 mg des Wirkstoffes.

Neben dem Einfluß der Pharmaka auf die Viskosität des Vollblutes und des Plasmas beobachteten wir ihre Wirkung auf die Plättchenagglutination und das Verhältnis der beiden Eigenschaften zueinander. Die 10 Probanden kamen aus der Ambulanz für Gefäßkrankheiten der Universitätspoliklinik und wurden nach der Höhe ihrer Plättchenagglutinationsstufe ausgewählt. Wir führten den Versuch nur an Patienten ab einer PAT-Stufe III und höher durch.

Mit jeweils 20 ml Blut bestimmten wir im Abstand von 1 1/2 Stunden die Viskosität von Vollblut und Plasma wie oben beschrieben, den Hämatokrit (Hk) und die PAT-Stufe (1. und 2. Leerprobe).

14 Tage lang nahmen die Probanden daraufhin pro Tag 3 Tabletten Clofibrat (= 1500 mg) ein. Nach einem, 7 und 14 Tagen nahmen wir Messungen wie bei den Leerproben vor (Vollblut- und Plasmaviskosität, Hk, PAT). Im Anschluß daran erfolgte die Gabe von 3

Tabletten Acetylsalicylsäure pro Tag (= 1500 mg) oral über 7 Tage. Nach 7 Tagen wurden wieder Vollblut- und Plasmaviskosität, der Hk und die PAT-Stufe bestimmt.

Ergebnisse

Die Viskositätsergebnisse nach Gabe von Clofibrat, in der Abbildung 7 als Kreise, nach Einnahme von Acetylsalicylsäure in der Abbildung als Dreiecke dargestellt, verglichen wir mit dem 1s-Bereich der Standardabweichungen der beiden Leerproben, für die der Mittelwert bestimmt worden war. Im 1s-Bereich der Standardabweichung liegen 68,27 % der Werte, um die die Viskosität normalerweise streut, 31,73 % liegen sogar noch außerhalb dieses Bereiches, obwohl sie noch zu den Normalwerten gehören. Der 2s-Bereich wäre für alle folgenden Ergebnisse ein viel zu genaues Kriterium gewesen, um Beeinflussungen der Viskosität statistisch belegen zu können.

1. Clofibrat

(Abb. 7)

- a. Viskosität: 4 Fälle zeigen unter der Medikation eine fallende Tendenz bei der Vollblutviskosität (Probanden 1, 4, 5, 8), von den 4 verlassen aber nur 2 den 1s-Bereich (Probanden 1 u. 8). In den übrigen Fällen ist das Verhalten der Vollblutviskosität regellos. Bei der Plasmaviskosität sind die Werte nur in einem Fall während der Tabletteneinnahme um knapp 0,3 cp gesunken (Proband 1 - nicht abgebildet).
- b. PAT: In 2 Fällen kommt es zu einer Hebung der PAT-Stufe (Probanden 7 u. 8). Bei den anderen Probanden ist der Verlauf der PAT-Stufen über die 14 Tage der Medikation mit Clofibrat indifferent. Bei den Probanden 1, 3, 8 scheint der Verlauf des PAT mit dem der Viskosität parallel zu sein. Bei den anderen Probanden ist keine Abhängigkeit zwischen den beiden Eigenschaften zu sehen.

2. Acetylsalicylsäure

(Abb. 7)

- a. Viskosität: Bei 3 Probanden erhöht sich die Blutviskosität unter dem Medikament (Probanden 2, 6, 7), bei zweien bleiben die Veränderungen dennoch innerhalb des 1s-Bereiches (Probanden 2 u. 6). In 4 Fällen kann man eine Erniedrigung der Blutviskosität feststellen (Probanden 1, 3, 8, 9), 3 von ihnen liegen außerhalb des 1s-Bereiches (Probanden 1, 3, 8).
- b. PAT: Unter der Gabe der Acetylsalicylsäure fällt der PAT in 5 Fällen (Probanden 1, 2, 6, 7, 8) auf die beste Stufe (PAT-Stufe I), die höchste Agglutination der restlichen Probanden entspricht immerhin nur Stufe III (Proband 5). Die überzeugende Besserung der Plättchenagglutination geht nur bei 4 Probanden (1, 3, 8, 9) mit einer Senkung der Blutviskosität einher.

Wir trugen die Ergebnisse der Viskositätsmessungen und des PAT in die "Pläne zur Sequenzanalyse auf Grund von Paardifferenzen" (Bross, I., Biometrics, 8, 188 (1952)) ein, wenn auch die Anzahl der Probanden keine endgültige Antwort versprach. Es ergab sich weder für Clofibrat noch für Acetylsalicylsäure eine Beziehung zwischen Viskosität und PAT. Eine endgültige Beurteilung wäre vielleicht durch eine größere Fallzahl zu erreichen.

Um zu ermitteln, inwieweit der Hämatokrit (Hk) die Viskosität beeinflusst hat, zeichneten wir in Abbildung 8 die Viskositätswerte nach 7tägiger Einnahme von Clofibrat, in Abbildung 9 die entsprechenden Werte nach 7tägiger Einnahme von Acetylsalicylsäure in Abhängigkeit zum Hämatokrit auf. Die Abhängigkeit der Viskosität vom Hämatokrit ist für Clofibrat mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\pm 2\%$, für die Acetylsalicylsäure mit $\pm 3\%$ gesichert.



Abb. 7:
Mittel der Viskositätswerte vor Medikation
mit Angabe des 1s-Bereiches, sowie der
Viskositätswerte nach 14tägiger Gabe
von Clofibrat vom 1., 7. und 14. Tag
(Kreise), sowie nach 7tägiger Einnahme
von Acetylsalicylsäure (Dreiecke). In der
oberen Reihe die zeitlich entsprechende
Aufzeichnung der PAT-Stufen bei den zu-
gehörigen Probanden vor (Punkte) und
während der Medikation (Kreise bzw.
Dreiecke). Probanden 1 - 5

1 2 3 4 5 Irobanden-Nr.

Abb. 7: (Forts.)

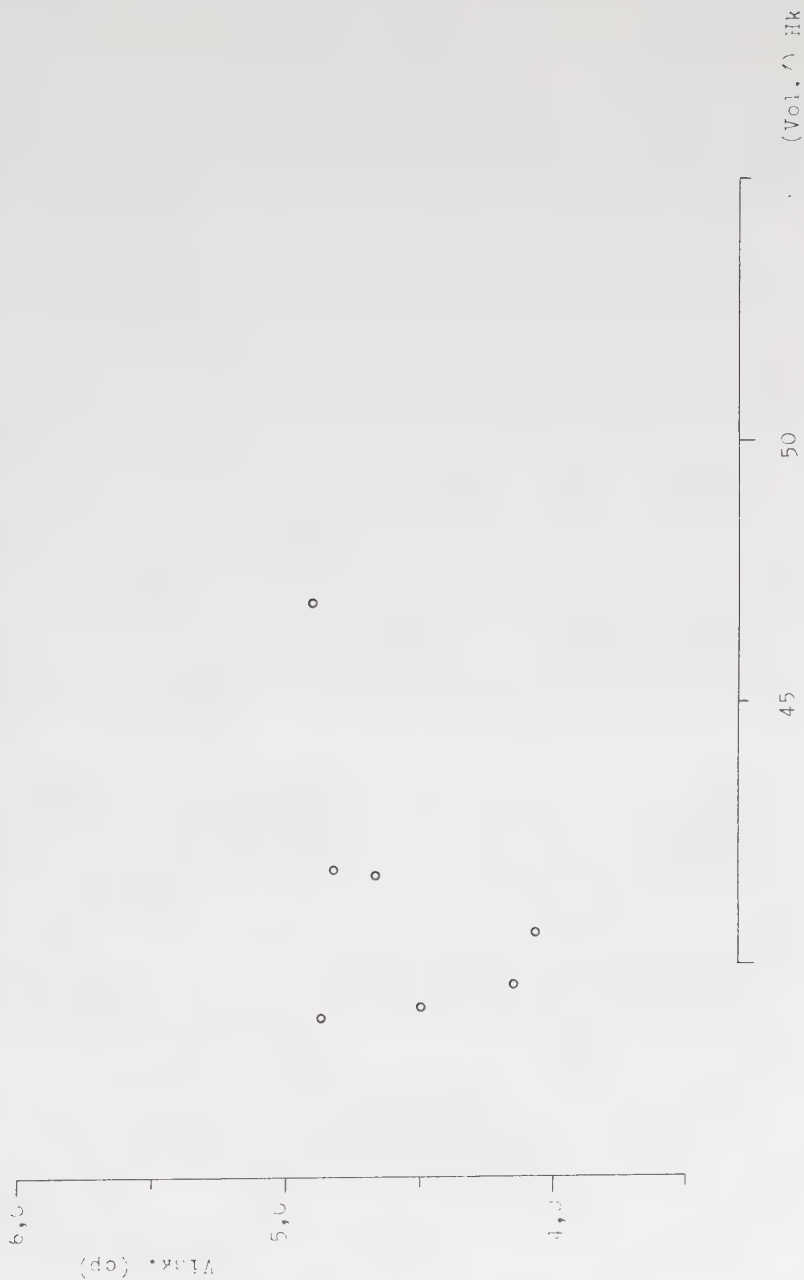
Probanden 6 - 9

Visk. (cp)
 0
 1
 2
 3
 4
 5
 6
 7
 8
 9
 10
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65
 66
 67
 68
 69
 70
 71
 72
 73
 74
 75
 76
 77
 78
 79
 80
 81
 82
 83
 84
 85
 86
 87
 88
 89
 90
 91
 92
 93
 94
 95
 96
 97
 98
 99
 100
 101
 102
 103
 104
 105
 106
 107
 108
 109
 110
 111
 112
 113
 114
 115
 116
 117
 118
 119
 120
 121
 122
 123
 124
 125
 126
 127
 128
 129
 130
 131
 132
 133
 134
 135
 136
 137
 138
 139
 140
 141
 142
 143
 144
 145
 146
 147
 148
 149
 150
 151
 152
 153
 154
 155
 156
 157
 158
 159
 160
 161
 162
 163
 164
 165
 166
 167
 168
 169
 170
 171
 172
 173
 174
 175
 176
 177
 178
 179
 180
 181
 182
 183
 184
 185
 186
 187
 188
 189
 190
 191
 192
 193
 194
 195
 196
 197
 198
 199
 200
 201
 202
 203
 204
 205
 206
 207
 208
 209
 210
 211
 212
 213
 214
 215
 216
 217
 218
 219
 220
 221
 222
 223
 224
 225
 226
 227
 228
 229
 230
 231
 232
 233
 234
 235
 236
 237
 238
 239
 240
 241
 242
 243
 244
 245
 246
 247
 248
 249
 250
 251
 252
 253
 254
 255
 256
 257
 258
 259
 260
 261
 262
 263
 264
 265
 266
 267
 268
 269
 270
 271
 272
 273
 274
 275
 276
 277
 278
 279
 280
 281
 282
 283
 284
 285
 286
 287
 288
 289
 290
 291
 292
 293
 294
 295
 296
 297
 298
 299
 300
 301
 302
 303
 304
 305
 306
 307
 308
 309
 310
 311
 312
 313
 314
 315
 316
 317
 318
 319
 320
 321
 322
 323
 324
 325
 326
 327
 328
 329
 330
 331
 332
 333
 334
 335
 336
 337
 338
 339
 340
 341
 342
 343
 344
 345
 346
 347
 348
 349
 350
 351
 352
 353
 354
 355
 356
 357
 358
 359
 360
 361
 362
 363
 364
 365
 366
 367
 368
 369
 370
 371
 372
 373
 374
 375
 376
 377
 378
 379
 380
 381
 382
 383
 384
 385
 386
 387
 388
 389
 390
 391
 392
 393
 394
 395
 396
 397
 398
 399
 400
 401
 402
 403
 404
 405
 406
 407
 408
 409
 410
 411
 412
 413
 414
 415
 416
 417
 418
 419
 420
 421
 422
 423
 424
 425
 426
 427
 428
 429
 430
 431
 432
 433
 434
 435
 436
 437
 438
 439
 440
 441
 442
 443
 444
 445
 446
 447
 448
 449
 450
 451
 452
 453
 454
 455
 456
 457
 458
 459
 460
 461
 462
 463
 464
 465
 466
 467
 468
 469
 470
 471
 472
 473
 474
 475
 476
 477
 478
 479
 480
 481
 482
 483
 484
 485
 486
 487
 488
 489
 490
 491
 492
 493
 494
 495
 496
 497
 498
 499
 500
 501
 502
 503
 504
 505
 506
 507
 508
 509
 510
 511
 512
 513
 514
 515
 516
 517
 518
 519
 520
 521
 522
 523
 524
 525
 526
 527
 528
 529
 530
 531
 532
 533
 534
 535
 536
 537
 538
 539
 540
 541
 542
 543
 544
 545
 546
 547
 548
 549
 550
 551
 552
 553
 554
 555
 556
 557
 558
 559
 560
 561
 562
 563
 564
 565
 566
 567
 568
 569
 570
 571
 572
 573
 574
 575
 576
 577
 578
 579
 580
 581
 582
 583
 584
 585
 586
 587
 588
 589
 590
 591
 592
 593
 594
 595
 596
 597
 598
 599
 600
 601
 602
 603
 604
 605
 606
 607
 608
 609
 610
 611
 612
 613
 614
 615
 616
 617
 618
 619
 620
 621
 622
 623
 624
 625
 626
 627
 628
 629
 630
 631
 632
 633
 634
 635
 636
 637
 638
 639
 640
 641
 642
 643
 644
 645
 646
 647
 648
 649
 650
 651
 652
 653
 654
 655
 656
 657
 658
 659
 660
 661
 662
 663
 664
 665
 666
 667
 668
 669
 670
 671
 672
 673
 674
 675
 676
 677
 678
 679
 680
 681
 682
 683
 684
 685
 686
 687
 688
 689
 690
 691
 692
 693
 694
 695
 696
 697
 698
 699
 700
 701
 702
 703
 704
 705
 706
 707
 708
 709
 710
 711
 712
 713
 714
 715
 716
 717
 718
 719
 720
 721
 722
 723
 724
 725
 726
 727
 728
 729
 730
 731
 732
 733
 734
 735
 736
 737
 738
 739
 740
 741
 742
 743
 744
 745
 746
 747
 748
 749
 750
 751
 752
 753
 754
 755
 756
 757
 758
 759
 760
 761
 762
 763
 764
 765
 766
 767
 768
 769
 770
 771
 772
 773
 774
 775
 776
 777
 778
 779
 780
 781
 782
 783
 784
 785
 786
 787
 788
 789
 790
 791
 792
 793
 794
 795
 796
 797
 798
 799
 800
 801
 802
 803
 804
 805
 806
 807
 808
 809
 810
 811
 812
 813
 814
 815
 816
 817
 818
 819
 820
 821
 822
 823
 824
 825
 826
 827
 828
 829
 830
 831
 832
 833
 834
 835
 836
 837
 838
 839
 840
 841
 842
 843
 844
 845
 846
 847
 848
 849
 850
 851
 852
 853
 854
 855
 856
 857
 858
 859
 860
 861
 862
 863
 864
 865
 866
 867
 868
 869
 870
 871
 872
 873
 874
 875
 876
 877
 878
 879
 880
 881
 882
 883
 884
 885
 886
 887
 888
 889
 890
 891
 892
 893
 894
 895
 896
 897
 898
 899
 900
 901
 902
 903
 904
 905
 906
 907
 908
 909
 910
 911
 912
 913
 914
 915
 916
 917
 918
 919
 920
 921
 922
 923
 924
 925
 926
 927
 928
 929
 930
 931
 932
 933
 934
 935
 936
 937
 938
 939
 940
 941
 942
 943
 944
 945
 946
 947
 948
 949
 950
 951
 952
 953
 954
 955
 956
 957
 958
 959
 960
 961
 962
 963
 964
 965
 966
 967
 968
 969
 970
 971
 972
 973
 974
 975
 976
 977
 978
 979
 980
 981
 982
 983
 984
 985
 986
 987
 988
 989
 990
 991
 992
 993
 994
 995
 996
 997
 998
 999
 1000
 1001
 1002
 1003
 1004
 1005
 1006
 1007
 1008
 1009
 1010
 1011
 1012
 1013
 1014
 1015
 1016
 1017
 1018
 1019
 1020
 1021
 1022
 1023
 1024
 1025
 1026
 1027
 1028
 1029
 1030
 1031
 1032
 1033
 1034
 1035
 1036
 1037
 1038
 1039
 1040
 1041
 1042
 1043
 1044
 1045
 1046
 1047
 1048
 1049
 1050
 1051
 1052
 1053
 1054
 1055
 1056
 1057
 1058
 1059
 1060
 1061
 1062
 1063
 1064
 1065
 1066
 1067
 1068
 1069
 1070
 1071
 1072
 1073
 1074
 1075
 1076
 1077
 1078
 1079
 1080
 1081
 1082
 1083
 1084
 1085
 1086
 1087
 1088
 1089
 1090
 1091
 1092
 1093
 1094
 1095
 1096
 1097
 1098
 1099
 1100
 1101
 1102
 1103
 1104
 1105
 1106
 1107
 1108
 1109
 1110
 1111
 1112
 1113
 1114
 1115
 1116
 1117
 1118
 1119
 1120
 1121
 1122
 1123
 1124
 1125
 1126
 1127
 1128
 1129
 1130
 1131
 1132
 1133
 1134
 1135
 1136
 1137
 1138
 1139
 1140
 1141
 1142
 1143
 1144
 1145
 1146
 1147
 1148
 1149
 1150
 1151
 1152
 1153
 1154
 1155
 1156
 1157
 1158
 1159
 1160
 1161
 1162
 1163
 1164
 1165
 1166
 1167
 1168
 1169
 1170
 1171
 1172
 1173
 1174
 1175
 1176
 1177
 1178
 1179
 1180
 1181
 1182
 1183
 1184
 1185
 1186
 1187
 1188
 1189
 1190
 1191
 1192
 1193
 1194
 1195
 1196
 1197
 1198
 1199
 1200
 1201
 1202
 1203
 1204
 1205
 1206
 1207
 1208
 1209
 1210
 1211
 1212
 1213
 1214
 1215
 1216
 1217
 1218
 1219
 1220
 1221
 1222
 1223
 1224
 1225
 1226
 1227
 1228
 1229
 1230
 1231
 1232
 1233
 1234
 1235
 1236
 1237
 1238
 1239
 1240
 1241
 1242
 1243
 1244
 1245
 1246
 1247
 1248
 1249
 1250
 1251
 1252
 1253
 1254
 1255
 1256
 1257
 1258
 1259
 1260
 1261
 1262
 1263
 1264
 1265
 1266
 1267
 1268
 1269
 1270
 1271
 1272
 1273
 1274
 1275
 1276
 1277
 1278
 1279
 1280
 1281
 1282
 1283
 1284
 1285
 1286
 1287
 1288
 1289
 1290
 1291
 1292
 1293
 1294
 1295
 1296
 1297
 1298
 1299
 1300
 1301
 1302
 1303
 1304
 1305
 1306
 1307
 1308
 1309
 1310
 1311
 1312
 1313
 1314
 1315
 1316
 1317
 1318
 1319
 1320
 1321
 1322
 1323
 1324
 1325
 1326
 1327
 1328
 1329
 1330
 1331
 1332
 1333
 1334
 1335
 1336
 1337
 1338
 1339
 1340
 1341
 1342
 1343
 1344
 1345
 1346
 1347
 1348
 1349
 1350
 1351
 1352
 1353
 1354
 1355
 1356
 1357
 1358
 1359
 1360
 1361
 1362
 1363
 1364
 1365
 1366
 1367
 1368
 1369
 1370
 1371
 1372
 1373
 1374
 1375
 1376
 1377
 1378
 1379
 1380
 1381
 1382
 1383
 1384
 1385
 1386
 1387
 1388
 1389
 1390
 1391
 1392
 1393
 1394
 1395
 1396
 1397
 1398
 1399
 1400
 1401
 1402
 1403
 1404
 1405
 1406
 1407
 1408
 1409
 1410
 1411
 1412
 1413
 1414
 1415
 1416
 1417
 1418
 1419
 1420
 1421
 1422
 1423
 1424
 1425
 1426
 1427
 1428
 1429
 1430
 1431
 1432
 1433
 1434
 1435
 1436
 1437
 1438
 1439
 1440
 1441
 1442
 1443
 1444
 1445
 1446
 1447
 1448
 1449
 1450
 1451
 1452
 1453
 1454
 1455
 1456
 1457
 1458
 1459
 1460
 1461
 1462
 1463
 1464
 1465
 1466
 1467
 1468
 1469
 1470
 1471
 1472
 1473
 1474
 1475
 1476
 1477
 1478
 1479
 1480

Abb. 8: Viskositätswerte in Beziehung zum Hämatokrit.
(Zu den Untersuchungen mit Clofibrat).



Abb. 9: Viskositätswerte in Beziehung zum Hämatokrit.
(Zu den Untersuchungen mit Acetylsalicylsäure).



Diskussion

1. Clofibrat

- a. Viskosität: Aus dem Verhalten der Viskosität des Blutes und des Plasmas nach Einnahme von Clofibrat kann kein Einfluß des Präparates auf die Fließeigenschaften der Flüssigkeiten festgestellt werden. Die Abbildung 8 bestätigt mit statistischer Sicherheit (Fehlerwahrscheinlichkeit $\pm 2 \%$) den Einfluß des Hämatokrits auf das Fließverhalten und macht damit ihrerseits eine Wirkung des Präparates noch weniger wahrscheinlich.
- b. PAT: Eine Abhängigkeit zwischen der Blutviskosität und dem PAT ist nicht nachzuweisen. Das entspricht auch der Aussage bei Schmuderer (27). Die Plättchenagglutination erniedrigte sich bei unseren Untersuchungen mit Clofibrat nicht. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu P.J. Spreafico et al. (29); sie haben nach 20- bis 30tägiger Gabe von Clofibrat bei allen Patienten eine signifikante Herabsetzung der Thrombozytenaggregation erzielt. Möglicherweise reichte für unsere Untersuchung die Zeitdauer der Verabreichung von Clofibrat (14 Tage) nicht aus, um den Effekt hervorzurufen.

2. Acetylsalicylsäure

- a. Viskosität: Die Änderungen der Viskosität nach Einnahme des Medikamentes verließen zwar in 7 Fällen den 1s-Bereich der Leerwerte. Senkungen der Viskosität traten aber ebenso oft auf wie Erhöhungen, sodaß auch hier kein Einfluß des Medikaments zu erkennen ist. Trotz des unklaren Eindrucks, den die Abbildung 9 vermittelt, ist die Beziehung des Hämatokrits zur Viskosität mit einem Fehler von $\pm 3 \%$ statistisch gesichert.
- b. PAT: Eindeutig positiv ist die Wirkung der Acetylsalicylsäure auf die Agglutination der Blutplättchen. Mit einer Ausnahme senkt sie pathologisch hohe PAT-Stufen auf die Normalstufen I und II. Eine Besserung der Fließeigenschaften kann dabei nicht beobachtet werden.

Untersuchungen mit Bay b 7979.

Die Messungen mit Bay b 7979, einem Präparat, das sich zur Zeit der Untersuchung im Stadium der Erprobung befand, sollten klären, ob die Wirkstoffkombination in der Lage ist, die Vollblut- oder Plasmaviskosität zu beeinflussen.

Eine der verabreichten Tabletten enthielt jeweils 40 KE Kallikrein und 300 mg Inositolnicotinat.

Kallikrein wandelt körpereigenes Kallidinogen in Kallidin - ein Kinin - um, welches die pharmakologisch wirksame Substanz darstellt. Es erweitert Arteriolen und Kapillaren, erhöht die Permeabilität der Kapillaren und begünstigt so den Stoffwechsel der Gewebe.

Inositolnicotinat stellt ein Depot für die Nicotinsäure dar. Die Nicotinsäure wird im Blut durch Fermente langsam freigesetzt. Sie erweitert Arterien und Venen, beschleunigt oxidative und metabolische Prozesse im Gewebe und senkt die Cholesterinkonzentration im Serum. Die Kombination der beiden Wirkstoffe soll eine synergistische Wirkung bei Durchblutungsstörungen verschiedener Genese besitzen.

Die Untersuchungen wurden an 10 Probanden unterschiedlichen Alters und Geschlechtes wieder aus der Ambulanz für Gefäßkrankheiten der Universitätspoliklinik an jeweils zwei verschiedenen Tagen durchgeführt.

1. Tag: Abnahme von 10 ml Blut zur Bestimmung der Viskosität des Vollblutes und des Plasmas und zur Ermittlung des Hämatokrits (1. Leerprobe). 10 ml Blut mußten zusätzlich für eine andere Untersuchung abgenommen werden. Nach 1 1/2 Stunden wurde die Viskositätsbestimmung mit 10 ml Blut für Vollblut und Plasma nochmals durchgeführt (2. Leerwert).

2. Tag: Viskositäts- und Hämatokritbestimmung mit 10 ml Blut (3. Leerprobe), Abnahme von 10 ml Blut zusätzlich für

eine andere Untersuchung. Gleich nach Blutentnahme Gabe von 2 Tabletten Bay b 7979 per os mit 1/2 Glas Wasser. Nach 1 1/2 Stunden Abnahme von 10 ml Blut und Durchführung der Viskositätsbestimmungen für Vollblut und Plasma.

Ergebnisse

Aus den Werten der drei Leerproben wurden je Proband der Mittelwert und der dazugehörige 1s-Bereich der Standardabweichung berechnet. Setzt man die Viskositätswerte nach Gabe von Bay b 7979 in Beziehung zu den 1s-Bereichen der Leerwerte, wie es die Abbildung 10 darstellt, so ergibt sich folgendes Bild:

Vollblut: Von den 10 Werten nach Gabe des Pharmakons liegen 5 im 1s-Bereich der zugehörigen Leerwerte. 3 Werte zeigen eine Erniedrigung der Viskosität um etwa 0,5 cp (Probanden 1, 7, 10), aber 2 andere (Probanden 3 u. 4) eine Erhöhung um ca. 0,2 cp über ihren 1s-Bereich hinaus.

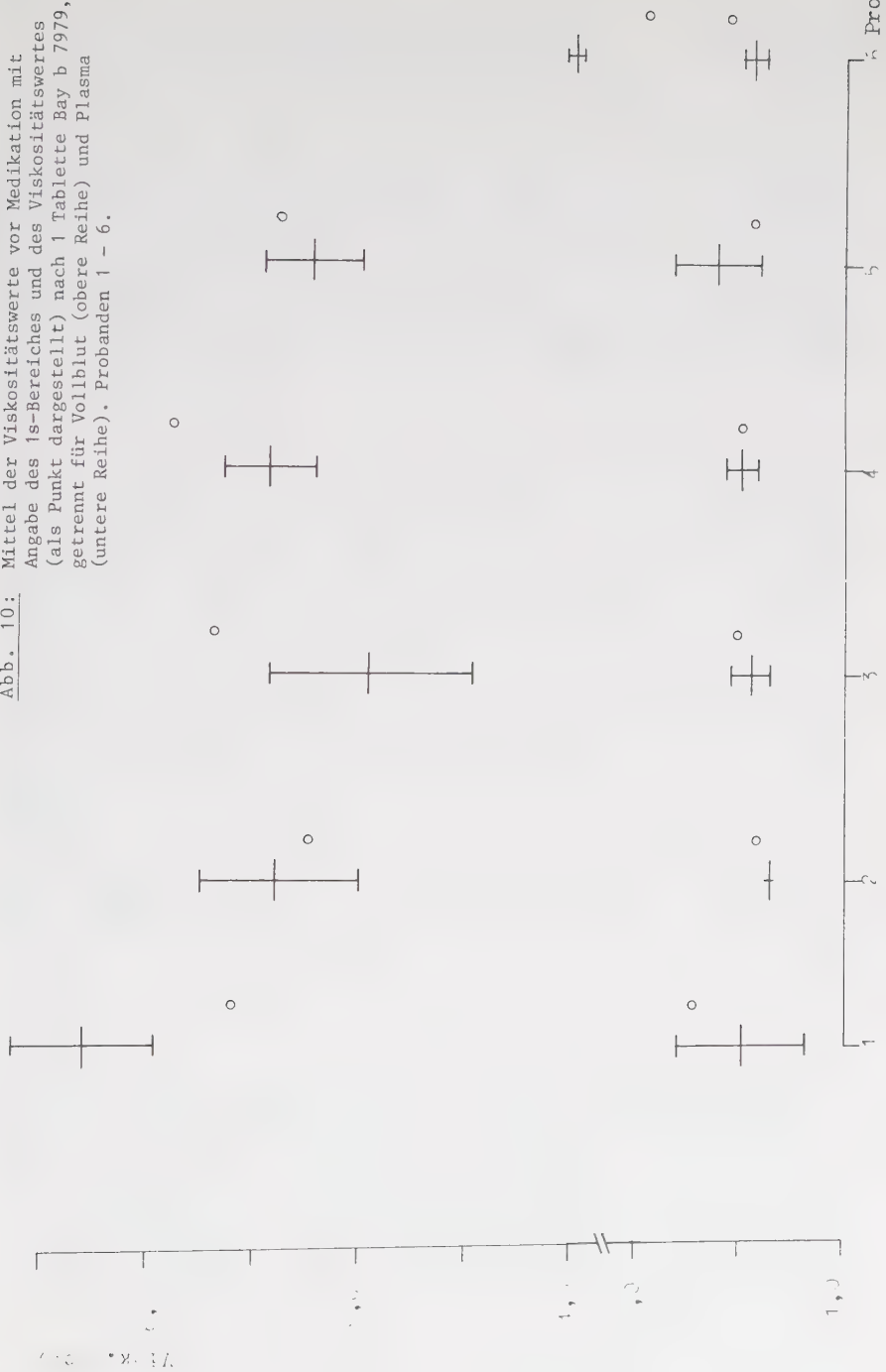
Plasma: Die Viskositätswerte des Plasma verlassen bei keinem der Probanden nach Medikation ihren 1s-Bereich.

Diskussion

Eine Beeinflussung der Blut- oder Plasmaviskosität durch Bay b 7979 ist nicht nachweisbar. Der 1s-Bereich der Standardabweichung der Leerwerte als Vergleichsgröße für die Viskositätswerte nach Einnahme des Präparates ist ohnehin ein Kriterium von niedriger Signifikanz. Nimmt man als empfindlicheres Kriterium den 2s-Bereich der Standardabweichung, so befinden sich alle Werte nach Medikation im Wahrscheinlichkeitsbereich von 95 %. Alle von uns ermittelten Werte sind also als die physiologische Streuung der normalen Blutviskosität zu interpretieren.

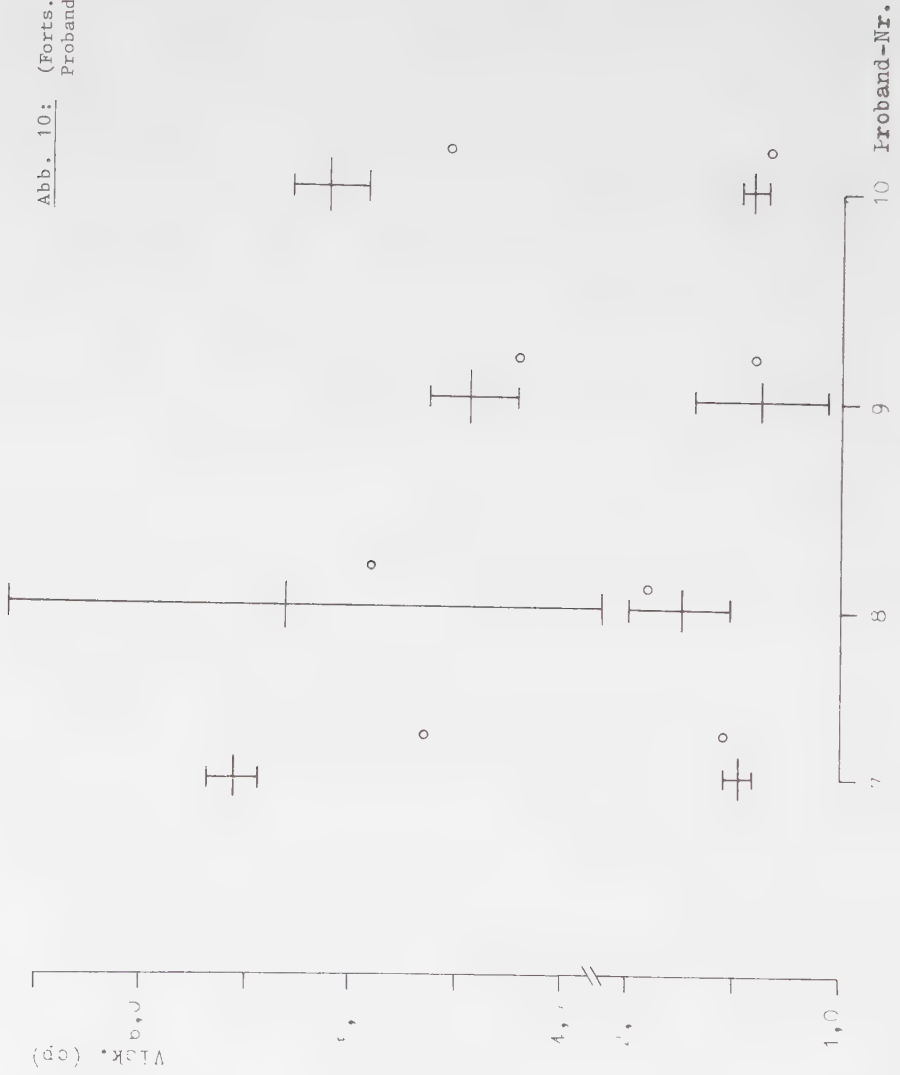
Abb. 10:

Mittel der Viskositätswerte vor Medikation mit Angabe des 1s-Bereiches und des Viskositätswertes (als Punkt dargestellt) nach 1 Tablette Bay b 7979, getrennt für Vollblut (obere Reihe) und Plasma (untere Reihe). Probanden 1 - 6.



Proband-Nr.

Abb. 10: (Forts.)
Probanden 7 - 10.



Untersuchungen bei Rauchern und Pseudorauchern.

Mit dieser Untersuchungsreihe sollte nochmals der Einfluß des Rauchens auf die Blutviskosität überprüft werden. Daneben wurden von anderen Untersuchern umfangreiche Bestimmungen bezüglich der Plättchenagglutination durchgeführt. Es stellten sich 18 gesunde männliche Probanden zur Verfügung. Zwei von ihnen wurden zweimal untersucht, sodaß die Zahl der Durchgänge 20 betrug. Unter den Probanden befanden sich sowohl Raucher als auch Nichtraucher.

Die rheologischen Eigenschaften und der Hämatokrit wurden zum erstenmal eine halbe Stunde vor dem Rauchen bzw. Pseudorauchen bestimmt, zum zweitenmal während derselben. Beim Rauchen inhalier- te der Proband eine Filterzigarette leichten Typs, beim Pseudorauchen mußte er lediglich das Rauchen durch Saugen an einem Glasröhrchen simulieren. Rauchen und Pseudorauchen wurden stets abwechselnd durchgeführt. Je Proband bestimmten wir also zweimal Blut- und Plasmaviskosität und zweimal den Hämatokrit. Bei jeder Blutentnahme für diese Untersuchungen mußte zusätzlich Blut für die parallel laufenden Messungen der anderen Untersucher mit abgenommen werden. Dadurch belief sich die dem Probanden pro Bestimmung entzogene Blutmenge auf 50 ml. Diese Tatsache hatte erheblichen Einfluß auf die Viskositätswerte, die bei der zweiten Messung während dem Rauchen bzw. Pseudorauchen ermittelt wurden. Die folgenden Abschnitte machen das deutlich.

Ergebnisse

Die Viskosität des Vollblutes nahm bei der zweiten Messung während des Rauchens einer Zigarette gegenüber der ersten Messung 1/2 Stunde vor dem Rauchen im Durchschnitt mit $-0,179$ cp um $0,07$ cp stärker ab als beim Pseudorauchen. Hier sank die Blutviskosität nur um $-0,107$ cp. Die entsprechenden Werte für das Plasma lauten: $-0,01$ cp beim Rauchen, $-0,013$ cp beim Pseudo-

rauchen, Differenz zwischen Rauchen und Pseudorauchen: 0,003 cp. Die beiden Gruppen zeigen also bezüglich des Fließverhaltens des Blutes und Plasmas einen kaum signifikanten Unterschied. Läßt man die Extremwerte der Probanden 2 und 3 aus, gleichen sich die beiden Gruppen noch weiter an:

Abnahme der Vollblutviskosität durch Rauchen -0,133 cp, durch Pseudorauchen -0,132 cp; Abnahme der Plasmaviskosität durch Rauchen -0,01 cp, durch Pseudorauchen -0,036 cp. Bei der Beurteilung dieser Ergebnisse ist zu beachten, daß die Meßapparatur eine Reproduzierbarkeit der Ergebnisse von 0,2 cp besitzt. Die Unterschiede in der Viskosität zwischen der Gruppe der Raucher und jener der Pseudoraucher sind kleiner als 0,2 cp und liegen damit im Fehlerbereich der Versuchsanordnung.

Vergleicht man den Durchschnitt aller Hämatokritwerte, so ist bei den Rauchern gegenüber der ersten Messung der Hämatokrit mit -1,87 um 0,8 Vol.% gesunken bei den Pseudorauchern um -1,06 Vol.%. Die Abbildung 11 zeigt die Viskosität des Blutes in Abhängigkeit vom Hämatokrit. Die Werte der Raucher und die der Pseudoraucher liegen ohne Unterschied im Bereich einer Geraden. Die Beziehung zwischen Viskosität und Hämatokrit ist schon optisch überzeugend und wird statistisch mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\pm 0,5\%$ für Raucher und Pseudoraucher gleichermaßen gesichert.

Die gesamten Ergebnisse wurden in den Abbildungen 12 a für Raucher und 12 b für Pseudoraucher noch einmal veranschaulicht. Die kleinen Kreise geben den Grad in centipoise bzw. Volumenprozent an, um den sich die Viskosität von Blut und Plasma bzw. der Hämatokrit nach Rauchen/Pseudorauchen gegenüber den Ausgangswerten veränderte. Die Ausgangswerte aller Probanden wurden für Viskosität und Hämatokrit auf ± 0 cp bzw. Vol.% gleichgesetzt, um die Bewegung der Veränderungen besser vergleichen zu können.

Abb. 11: Viskositätswerte bei Rauchern bzw. Pseudorauchern
in Abhängigkeit zum Hämatokrit.

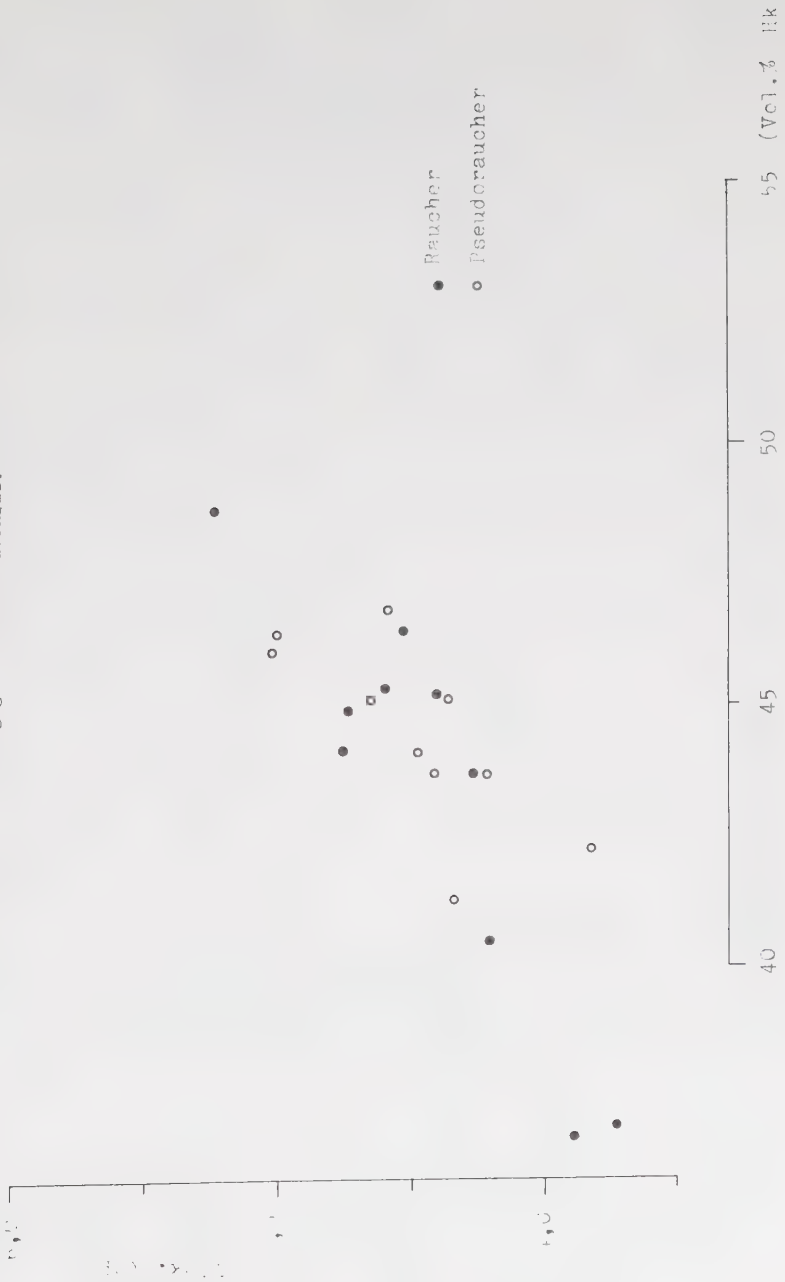


Abb. 12 a: Darstellung der Differenzen zwischen den Viskositäts- bzw. Hämatokritwerten während des Rauchens und den Werten vor dem Rauchen, die jeweils durch die großen Kreise symbolisiert sind.

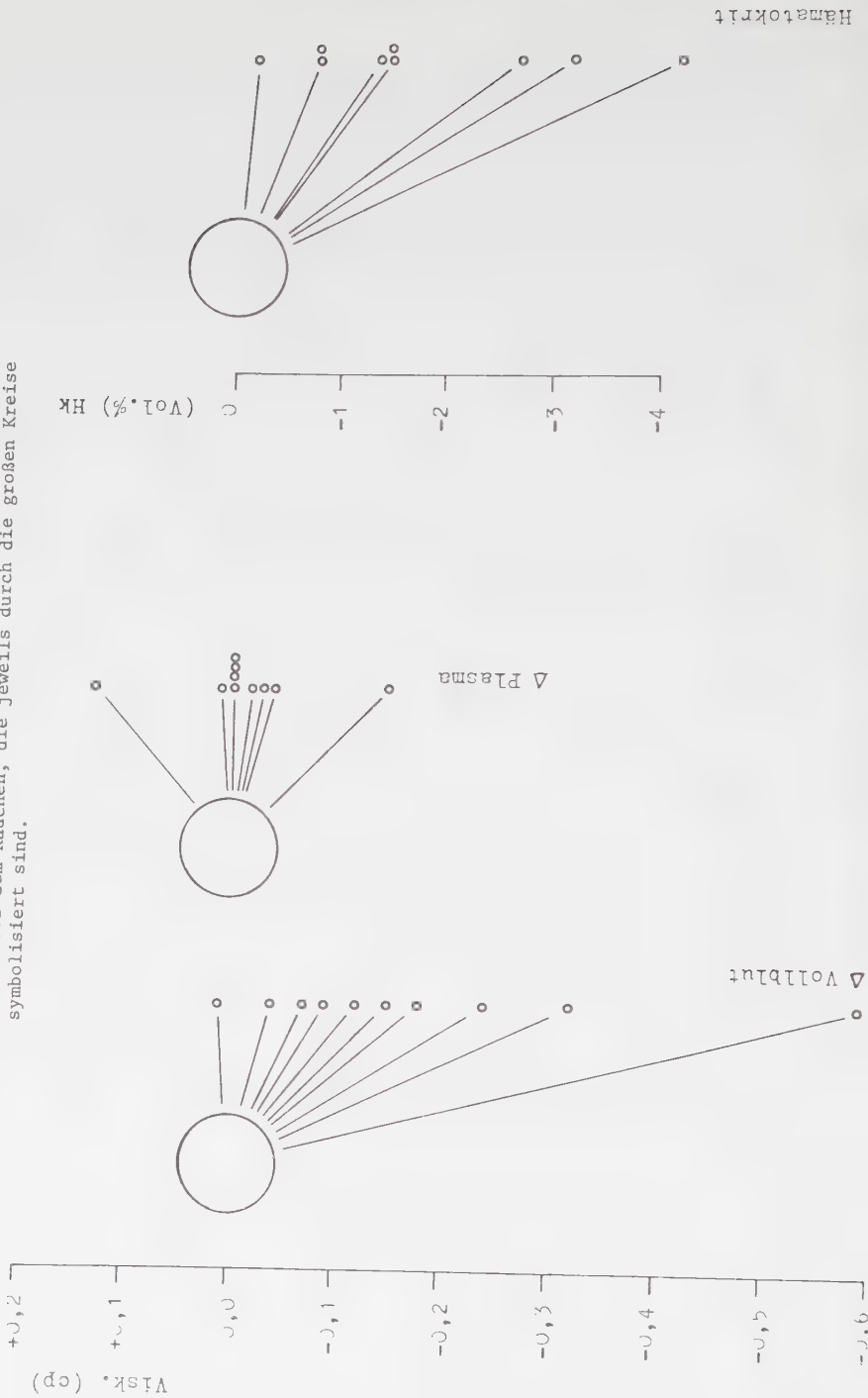
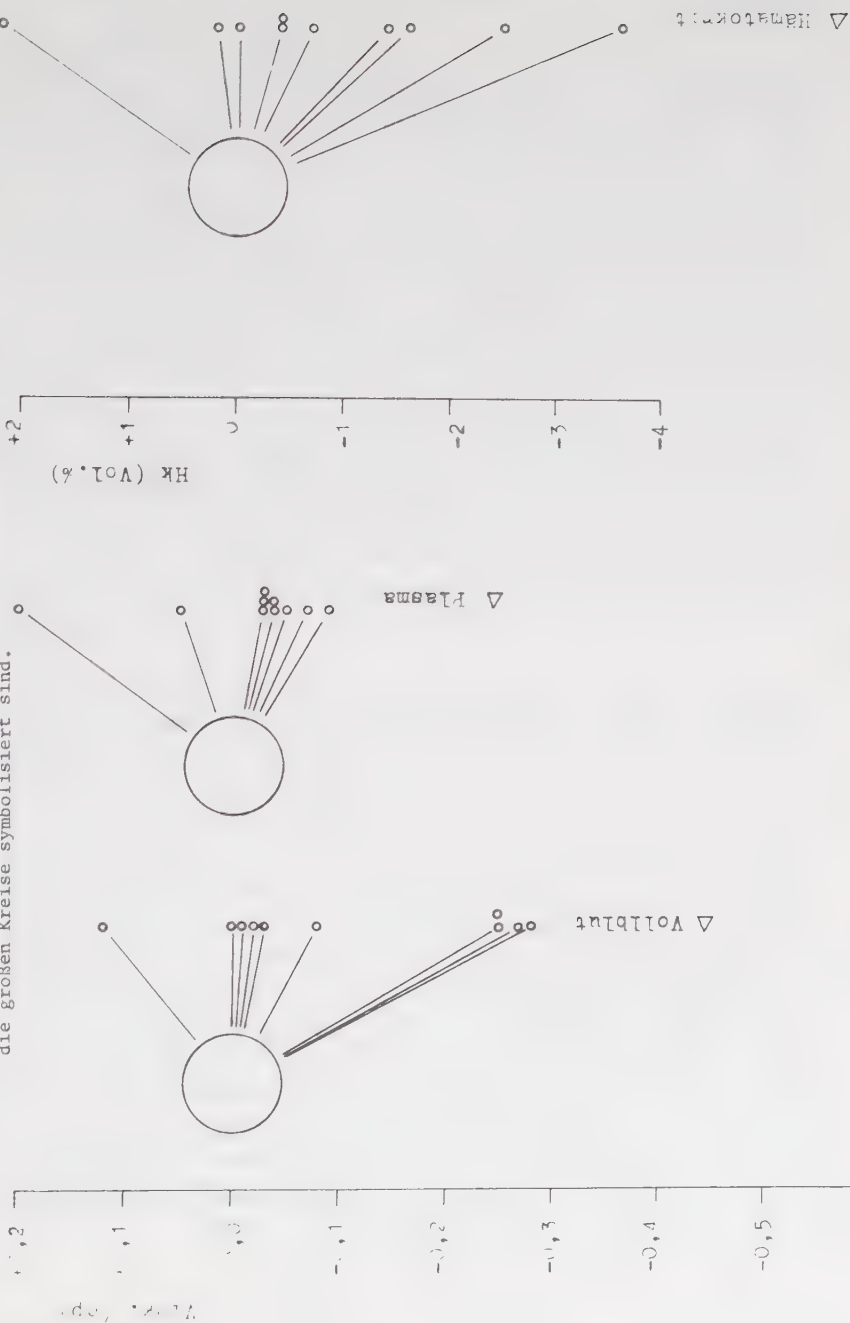


Abb. 12 b:

Darstellung der Differenzen zwischen den Viskositäts- bzw. Hämatokritwerten während des Pseudorauchens und den Werten vor dem Pseudorauchen, die wiederum durch die großen Kreise symbolisiert sind.



Diskussion

Die Viskosität sank gegenüber der ersten Messung beim Rauchen einer Zigarette in 9 von 10 Fällen deutlich. Eine stärkere Senkung bei Vollblut kann mit dem kleinen Wert von 0,2 cp, um den sich die Blutviskosität gegenüber der des Plasmas beim Rauchen mehr senkte, nicht bewiesen werden. 2/10 cp liegen im Fehlerbereich des Viskosimeters. Dazu hebt sich der Unterschied zwischen den beiden Flüssigkeiten vollends auf, wenn man die Extremwerte nicht mitberechnet, was bei statistischen Auswertungen üblich ist. Damit stünde unser Ergebnis im Gegensatz zur Aussage bei Schneider (28), der eine Viskositätszunahme nach Rauchen feststellte.

Wie die Raucher zeigen aber auch die Pseudoraucher eine Viskositätssenkung bei unseren Untersuchungen. Während des Pseudor Rauchens lagen in 8 von 10 Fällen die Viskositätswerte von Vollblut und Plasma niedriger als vor dem Pseudor Rauchern. Die beiden Gruppen verhielten sich also gleich, was auch für den Hämatokrit zutrifft.

Die große Menge von 50 ml Blut, die jedesmal für die Untersuchungen benötigt wurde, dürfte dazu den Hämatokrit so stark verändert haben, daß die Meßergebnisse für die Beurteilung von Viskositätsveränderungen nicht verwertbar sind. Das Verhalten des Hämatokrits, wie es in den Abbildungen 12 a und 12 b zum Ausdruck kommt, bestätigt, daß das Blut durch die Blutentnahmen verdünnt wurde. Bis auf zwei Ausnahmen liegt der Hämatokrit bei allen Messungen (kleine Kreise), die auf die erste Blutentnahme folgten, niedriger als der jeweilige Ausgangswert (große Kreise). Die Gruppe der Raucher verhält sich darin genauso wie die der Pseudoraucher. Denkbar wäre, daß eine Viskositätserhöhung durch Rauchen, wie sie von Schneider festgestellt worden ist, ausgeglichen wurde durch eine Verminderung des Hämatokrits infolge der Blutabnahme. Die Viskositätssenkung bei unseren Messungen unter dem Rauchen einer Zigarette ist also Folge der Hämatokritabnahme. Sie kann nicht mit dem Rauchen in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden.

Zusammenfassung

Die Arbeit überprüft, ob Medikamente, die bei der Therapie der obliterierenden Angiopathien angewendet werden, auch die Viskosität des Vollblutes und des Plasmas beeinflussen können.

Untersucht wurden Clofibrat, Acetylsalicylsäure und ein Kombinationspräparat aus Kallikrein und einem Nicotinsäurederivat.

Beobachtet wurden ferner zwei Risikofaktoren der obliterierenden Angiopathie: Die erhöhte Agglutination der Blutplättchen und das Rauchen. Die Agglutinationsneigung der Blutplättchen wurde bei Clofibrat und Acetylsalicylsäure kontrolliert. Bei einer Versuchsgruppe wurde die Blut- und Plasmaviskosität während des Rauchens einer Zigarette gemessen, um eventuell einen Einfluß des Rauchens auf die Viskosität aufzudecken.

Zu allen Viskositätsbestimmungen wurde der Hämatokrit wegen seines erheblichen Einflusses auf die Viskosität des Blutes bestimmt.

Einige gerinnungshemmende Substanzen wurden hinsichtlich der Beeinflussung der Viskosität des Blutes getestet.

Das di-Kaliumsalz der Äthylendiamintetraessigsäure (EDTA) in Pulverform hemmt die Blutgerinnung, ohne die Viskosität zu beeinflussen oder zu einer Hämolyse zu führen.

Der Versuch mit Clofibrat, von dem 1500 mg/die über 14 Tage 10 Probanden gegeben wurde, zeigte keine Beeinflussung der Viskosität des Blutes oder des Plasmas. Clofibrat war auch nicht in der Lage, eine erhöhte Agglutination der Blutplättchen innerhalb des Zeitraumes von 14 Tagen zu senken.

Unter der Gabe von 1500 mg/die Acetylsalicylsäure über 7 Tage an 9 Probanden konnte keine Änderung der Blutviskosität beobachtet werden. Auch die Plasmaviskosität blieb unbeeinflusst. Eine

pathologisch erhöhte Agglutinationsneigung der Blutplättchen vermochte die Acetylsalicylsäure in allen Fällen deutlich zu senken. Dennoch trat keine damit verbundene Verminderung der Blutviskosität auf.

Bei dem Kurzzeitversuch mit dem Kombinationspräparat Bay b 7979 aus Kallikrein und Inositolnicotinat konnte kein Einfluß der Pharmaka auf das Fließverhalten des Blutes oder des Plasmas nachgewiesen werden.

Die Versuche zum Verhalten der Blutviskosität während des Rauchens einer Zigarette konnten die Ergebnisse anderer Arbeiten nicht bestätigen. Aus Gründen der Versuchsanordnung wurde der Hämatokrit so stark verändert, daß die Meßergebnisse der Viskosität in Bezug auf das Rauchen nicht interpretierbar waren. Es bestätigte sich der enge Zusammenhang zwischen Viskosität und Hämatokrit.

Literaturverzeichnis

- 1 BOLLINGER, A., E. LÜTHY:
On the Rheological Significance of Whole Blood
Viscosity. Zbl. Phlebol.; 6 (1967) S. 4-11.
- 2 BREDDIN, K.:
Plättchenaggregation und -agglutination bei Thrombosen.
Zbl. Phlebol. Bd. 6, (1967), S. 372-7.
- 3 BREDDIN, K., J. BAUKE:
Thrombozytenagglutination und Gefäßkrankheiten.
Blut 11 (1965), S. 144.
- 4 CHIEN, S.:
The Present State of Blood Rheology. Haemodilution,
Theoretical Basis and Clinical Application.
Eds.: K. Messmer, H. Schmid-Schönbein; Basel -
New York (1972).
- 5 CHMIEL, H., B. STÖRMER:
Zur Rheologie des Blutes. Biomedizinische Technik,
17, Nr. 5 (1972), S. 177-8.
- 6 DINTENFASS, L.:
Fluidity of the Erythrocyte and its Role in Physiology
and Pathology of Circulation. Haematologia 2, 19 (1968).
- 7 - Blood Microrheology - Viscosity Factors in Blood Flow,
Ischaemia and Thrombosis. Butterworths, London (1971).
- 8 EHRLY, A.M.:
Wirkung von niedermolekularen Dextranen auf Erythro-
zytenaggregate beim Sludgephänomen. Med. 61, Nr. 25
(1966), S. 989-92.
- 9 - Zur Wirkung der Streptokinase beim Herzinfarkt: Rheologische
Untersuchungen. Die Gelben Hefte 19; Marburg (1970)
S. 973-8.
- 10 - Verbesserungen der Fließeigenschaften des Blutes: Ein
neues Prinzip zur medikamentösen Therapie chronischer
peripherer arterieller Durchblutungsstörungen. Vasa;
Bern (1973).

- 11 FAHRAEUS, R., T. LINDQUIST:
The Viscosity of Blood in Narrow Capillary Tubes.
Am. J. Physiol., Vol. 96 (1931), S. 562.
- 12 - S. 566.
- 13 GRASSI, B., S. CALTABIANO:
The Effect of Work, Smoking and Exposure to Cold on
Blood Coagulation. Rassegna di Fusiopatologia Clinica
e Terapeutica. Pisa, 28 (1956), S. 755-6.
- 14 GROTH, C.G., B. LÖFSTRÖM, O. MURUK:
The Effect of Infused Thrombin on the Tissue Oxygen
Tension. Acta Chir. Scand. 132 (1966) S. 1-4.
- 15 HARKNESS, J., R.B. WHITTINGTON:
The Viscosity of Human Blood Plasma: Its Change in
Disease and on the Exhibition of Drugs. Hrsgeb.:
B. Warburton, Darmstadt (1971), S. 55.
- 16 HEIDRICH, H., M. OTT:
Vasodilatantien und Blutviskosität. Herz/Kreislauf; 6
(1974) S. 542.
- 17 HESS, H.:
Neue Überlegungen zur Physiopathologie obliterierender
Angiopathien. Fortschr. Med.; München (1970).
- 18 - Neue Vorstellungen zur Physiopathologie der Angiopathien.
Herz/Kreislauf; Nr. 5 (1971).
- 19 HESS, H., I. FRANKE, M. JAUCH:
Medikamentöse Verbesserung der Fließeigenschaften des
Blutes. Fortschr. Med.; 17; Gauting (1973), S. 743-8.
- 20 KARNIS, A., H.L. GOLDSMITH:
Axial Migration of Particles in Poiseuille Flow.
Nature 200; London (1963).
- 21 MAYER, G.A., O. KISS:
Blood Viscosity and in Vitro Anticoagulants. Am. J.
Physiol.; (1965) S. 795-7.
- 22 MERRILL, E.W., G. COKELET, A. BRITTEN, R.E. WELLS:
Non-Newtonian Rheology of Human Blood - Effect of
Fibrinogen Deduced by "Substraction". Circulation Res.,
13; (1963) S. 48-55.

- 23 RAND, P.W., E. LACOMBE, H.E. HUNT, W.H. AUSTIN:
Viscosity of Normal Human Blood under Normothermic
and Hypothermic Conditions. J. appl. Physiol.; 19
(1964) S. 117-122.
- 24 ROKA, L.:
Physiologische Wechselwirkungen zwischen Gefäßinhalt
und Gefäßwand. Dtsch. Med. J. 18 (1967).
- 25 SCHMID-SCHÖNBEIN, H., L. HEINICH:
A Simple Device Allowing Blood Viscosimetry at Low
Rates of Shear with the Wells-Brookfield-Viscomiter.
Res. Exp. Med.; Vol. 161 (1973), S. 49-57.
- 26 SCHMID-SCHÖNBEIN, H., J. WEIß, M. BRANDHUBER:
Der Einfluß von Bencyclan auf das Fließverhalten von
Erythrozyten und Vollblut. Herz/Kreislauf; 7, Nr. 9
(1975), S. 475-480.
- 27 SCHMUDERER, R.:
Untersuchungen über den Einfluß von Risikofaktoren der
obliterierenden Angiopathie auf die Blutviskosität.
Dissertation; München (1974).
- 28 SCHNEIDER, G.:
Über die Beeinflussung der Viskosität des Blutes durch
das Rauchen. Dissertation; München (1969).
- 29 SPREAFICO, P.J., G. FRANDOLI, G. TURAZZA:
Fibrinolysis in the Course of Treatment with a Combina-
tion of p-Chlorophenoxyisobutyric Acid Derivatives in
Elderly Arteriosclerotics.
Arzneimittelforschung; 23, Nr. 2 (1973).
- 30 WELLS, R.:
Rheology of Blood in Low Flow States, Shock and
Hypotension. Grune and Stratton; New York (1965).
- 31 WELLS, R.E., R. DENTON, E.W. MERRILL:
Measurement of Viscosity of Biologic Fluids by Cone
Plate Viscosimeter. J. L. Clin. Med.; Vol. 57 (1961)
S. 646.
- 32 WETTERER, E., Th. KENNER:
Grundlagen der Dynamik des Arterienpulses.
Heidelberg, New York (1968), S. 96.

- 33 WHITMORE, R.L.:
Rheology of the Circulation. Pergamon Press,
Oxford (1968).
- 34 ZUCKER, M.B. et al.:
Reversible Alteration in Platelet Morphology Produced
by Anticoagulants and Cold. Blood 9 (1954).
- HARKNESS, J.:
Measurement and Clinical Value of Plasma Viscosity.
(1965). Berichtet von R.L. Whitmore in: Biorheological
Aspects of Living Microscopy. Biorheology, 3; S. 41-2,
(nicht zitiert).

Danksagung

Für die Bereitstellung des Laborplatzes und die Übernahme des Koreferates möchte ich Herrn Prof. Dr. med. N. Zöllner, Direktor der Medizinischen Poliklinik der Universität München, meinen Dank aussprechen.

Herrn Prof. Dr. med. Hans Hess, Leiter der angiologischen Abteilung der Poliklinik, danke ich für die Anregung zum Thema. Trotz vieler Arbeit fand Herr Prof. Hess immer wieder Zeit, um mir bei der Abfassung der Arbeit behilflich zu sein.

Mein Dank gilt weiter Frau Wimmer und Frau Queissner. Sie haben mir bei der Erlernung der Methodik und der Durchführung des praktischen Teiles der Arbeit - auch sie trotz vieler Arbeit - bereitwillig und in freundlicher Weise geholfen.

Nicht zuletzt sei den Patienten der angiologischen Ambulanz und Probanden gedankt, die durch ihre Mitarbeit die Untersuchungen ermöglicht haben.

Lebenslauf

Michael Schmitt wurde am 11. Februar 1948 in München geboren, als Sohn des Internisten Dr. med. Fritz Schmitt und dessen Frau Ruth Schmitt, geb. Pfau.

Die Volksschule besuchte er an der Schwanthalerschule in München, das Abitur legte er 1969 am Realgymnasium Icking ab.

Im selben Jahr begann Michael Schmitt an der Ludwig-Maximilians-Universität das Studium der Medizin. Er legte 1972 das Physikum ab und beschloß das Studium 1975 mit dem Staatsexamen. Zur Zeit ist Herr Schmitt an der II. Frauenklinik der Universität München angestellt.

